

PCT

WELTOORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>C07D 265/32, 498/04, C07C 229/12, 271/22, A61K 31/535 // (C07D 498/04, 265:00, 209:00) (C07D 498/04, 265:00, 221:00)</b>		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 96/15121</b>  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: <b>23. Mai 1996 (23.05.96)</b>
(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP95/04255</b>		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, KZ, LK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) Internationales Anmeldedatum: <b>30. Oktober 1995 (30.10.95)</b>		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
(30) Prioritätsdaten: <b>P 44 40 193.0 10. November 1994 (10.11.94) DE</b>		(71) Anmelder ( <i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i> ): <b>BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).</b>	
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder ( <i>nur für US</i> ): <b>PLANT, Andrew [GB/DE]; Walter-Flex-Strasse 20, D-51373 Leverkusen (DE). SCHERKENBECK, Jürgen [DE/DE]; Bechhausen 73, D-42929 Wermelskirchen (DE). JESCHKE, Peter [DE/DE]; Heymannstrasse 38, D-51373 Leverkusen (DE). HARDER, Achim [DE/DE]; Europaring 54, D-51109 Köln (DE). MENCKE, Norbert [DE/DE]; Grundermühle 2, D-51381 Leverkusen (DE).</b>		(74) Gemeinsamer Vertreter: <b>BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).</b>	

(54) Title: USE OF DIOXOMORPHOLINES TO COMBAT ENDOPARASITES, NOVEL DIOXOMORPHOLINES AND PROCESS FOR THEIR PRODUCTION

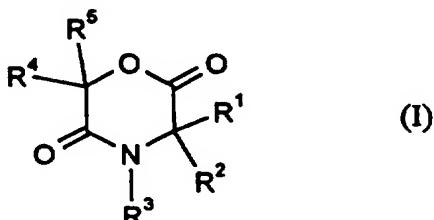
(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON DIOXOMORPHOLINEN ZUR BEKÄMPFUNG VON ENDOPARASITEN, NEUE DIOXOMORPHOLINE UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG

(57) Abstract

The present invention relates to the use of dioxomorpholines of formula (I), in which the radicals R<sup>1</sup> to R<sup>5</sup> have the meanings given in the description, their use to combat endoparasites and novel dioxomorpholines and processes for their production.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Dioxomorpholinen der Formel (I), in welcher die Reste R<sup>1</sup> bis R<sup>5</sup> die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen, ihre Verwendung zur Bekämpfung von Endoparasiten sowie neue Dioxomorpholine und Verfahren zu ihrer Herstellung.



#### **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

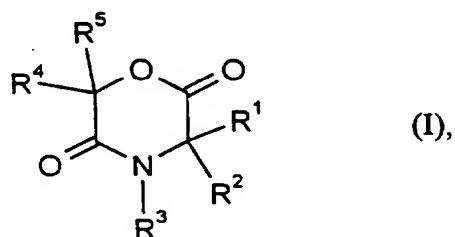
**Verwendung von Dioxomorpholinen zur Bekämpfung von Endoparasiten,  
neue Dioxomorpholine und Verfahren zu ihrer Herstellung**

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Dioxomorpholinen zur Bekämpfung von Endoparasiten, neue Dioxomorpholine und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Bestimmte Dioxomorpholine und Verfahren zu ihrer Herstellung sind bereits bekannt (vgl. z.B. Liebigs Ann. Chem. 1952 (1982), Makromol. Chem., Rapid Commun., 6 (1985), 607; Tetrachedron, 37 (1981), 2797; WO 9403441A1;), über eine Verwendung dieser Verbindungen gegen Endoparasiten ist jedoch bisher nichts bekannt geworden.

Die vorliegende Erfindung betrifft:

1. Die Verwendung von Dioxomorpholinen der Formel (I)



in welcher

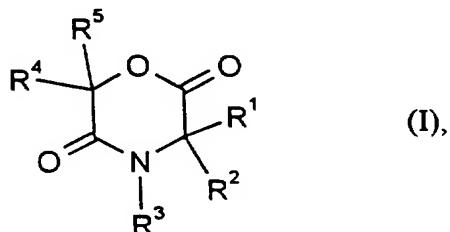
15       $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$       unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl stehen, die gegebenenfalls substituiert sind,

20       $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$       gemeinsam für einen spirocyclischen Rest stehen, der gegebenenfalls substituiert ist,

- 2 -

- 15            R<sup>3</sup>            für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Cycloalkyl, Aralkyl, Aryl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, die gegebenenfalls substituiert sind, stehen,
- 5            R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup>            gemeinsam mit den Atomen, an die sie gebunden sind, für einen 5- oder 6-gliedrigen Ring stehen, der gegebenenfalls substituiert sein kann,
- 10            R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup>            unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl sowie für gegebenenfalls substituiertes Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl stehen, die gegebenenfalls substituiert sind,
- 15            R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup>            für einen spirocyclischen Rest stehen, der gegebenenfalls substituiert ist
- sowie deren optische Isomere und Racemate,
- zur Bekämpfung von Endoparasiten in der Medizin und Tiermedizin.

Bevorzugt verwendet werden Dioxomorpholine der Formel (I)



in welcher

- 20            R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>            unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl, Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aryloxyalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxycarbonylalkyl, Arylalkoxycarbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl,

- 3 -

Guanidinoalkyl, das gegebenenfalls durch einen oder zwei Benzyl-oxycarbonylreste oder durch einen, zwei, drei oder vier Alkylreste substituiert sein kann, Alkoxycarbonylaminoalkyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)aminoalkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl sowie für gegebenenfalls substituiertes Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl stehen,

5

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gemeinsam für einen spirocyclischen Rest stehen,

10

R<sup>3</sup> für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Cycloalkyl, Aralkyl, Aryl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, die gegebenenfalls substituiert sind, stehen,

15

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> gemeinsam mit den Atomen, an die sie gebunden sind, für einen 5- oder 6-gliedrigen Ring stehen, der gegebenenfalls substituiert sein kann,

20

25

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl, Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aryloxyalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxycarbonylalkyl, Arylalkoxycarbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Guanidinoalkyl, das gegebenenfalls durch einen oder zwei Benzyl-oxycarbonylreste oder durch einen, zwei, drei oder vier Alkylreste substituiert sein kann, Alkoxycarbonylaminoalkyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)aminoalkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl sowie für gegebenenfalls substituiertes Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl stehen,

25

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> für einen spirocyclischen Rest stehen,

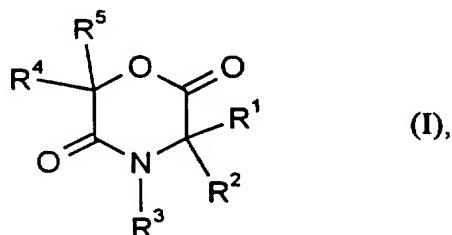
sowie deren optische Isomere und Racemate,

zur Bekämpfung von Endoparasiten in der Medizin und Tiermedizin.

Die Erfundung betrifft ferner:

- 4 -

## 2. Neue Dioxomorpholine der Formel (I)



in welcher

- 5             $R^1$  für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl, Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aryloxyalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxycarbonylalkyl, Arylalkoxycarbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Guanidinoalkyl, das gegebenenfalls durch einen oder zwei Benzyloxycarbonylreste oder durch einen, zwei, drei oder vier Alkylreste substituiert sein kann, Alkoxycarbonylaminoalkyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)aminoalkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl sowie für gegebenenfalls substituiertes Aryl, Arylalkyl, Heteroarylalkyl steht,
- 10           $R^2$  für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl, Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aryloxyalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxycarbonylalkyl, Arylalkoxycarbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Guanidinoalkyl, das gegebenenfalls durch einen oder zwei Benzyloxycarbonylreste oder durch einen, zwei, drei oder vier Alkylreste substituiert sein kann, Alkoxycarbonylaminoalkyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)aminoalkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl sowie für gegebenenfalls substituiertes Aryl, Arylalkyl, Heteroarylalkyl steht,
- 15           $R^2$  für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl, Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aryloxyalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxycarbonylalkyl, Arylalkoxycarbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Guanidinoalkyl, das gegebenenfalls durch einen oder zwei Benzyloxycarbonylreste oder durch einen, zwei, drei oder vier Alkylreste substituiert sein kann, Alkoxycarbonylaminoalkyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)aminoalkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl sowie für gegebenenfalls substituiertes Aryl, Arylalkyl, Heteroarylalkyl steht,
- 20           $R^2$  für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl, Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aryloxyalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxycarbonylalkyl, Arylalkoxycarbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Guanidinoalkyl, das gegebenenfalls durch einen oder zwei Benzyloxycarbonylreste oder durch einen, zwei, drei oder vier Alkylreste substituiert sein kann, Alkoxycarbonylaminoalkyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)aminoalkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl sowie für gegebenenfalls substituiertes Aryl, Arylalkyl, Heteroarylalkyl steht,
- 25           $R^1$  und  $R^2$  können zusammen für einen spirocyclischen Rest stehen,

- 5 -

- R<sup>3</sup> für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Cycloalkyl, Aralkyl, Aryl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, die gegebenenfalls substituiert sind, steht,
- 5 R<sup>4</sup> für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl, Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aryloxyalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Alkoxycarbonylalkyl, Arylalkoxycarbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Di-alkylaminoalkyl, Guanidinoalkyl, das gegebenenfalls durch einen oder zwei Benzyloxycarbonylreste oder durch einen, zwei, drei oder vier Alkylreste substituiert sein kann, Alkoxycarbonylaminoalkyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)aminoalkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl sowie für gegebenenfalls substituiertes Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl steht,
- 10 R<sup>5</sup> für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl, Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aryloxyalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Alkoxycarbonylalkyl, Arylalkoxycarbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Di-alkylaminoalkyl, Guanidinoalkyl, das gegebenenfalls durch einen oder zwei Benzyloxycarbonylreste oder durch einen, zwei, drei oder vier Alkylreste substituiert sein kann, Alkoxycarbonylaminoalkyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)aminoalkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl sowie für gegebenenfalls substituiertes Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl steht,
- 15 R<sup>5</sup> für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl, Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aryloxyalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Alkoxycarbonylalkyl, Arylalkoxycarbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Di-alkylaminoalkyl, Guanidinoalkyl, das gegebenenfalls durch einen oder zwei Benzyloxycarbonylreste oder durch einen, zwei, drei oder vier Alkylreste substituiert sein kann, Alkoxycarbonylaminoalkyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)aminoalkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl sowie für gegebenenfalls substituiertes Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl steht,
- 20 R<sup>5</sup> für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl, Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aryloxyalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Alkoxycarbonylalkyl, Arylalkoxycarbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Di-alkylaminoalkyl, Guanidinoalkyl, das gegebenenfalls durch einen oder zwei Benzyloxycarbonylreste oder durch einen, zwei, drei oder vier Alkylreste substituiert sein kann, Alkoxycarbonylaminoalkyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)aminoalkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl sowie für gegebenenfalls substituiertes Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl steht,
- 25 R<sup>5</sup> für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl, Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aryloxyalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Alkoxycarbonylalkyl, Arylalkoxycarbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Di-alkylaminoalkyl, Guanidinoalkyl, das gegebenenfalls durch einen oder zwei Benzyloxycarbonylreste oder durch einen, zwei, drei oder vier Alkylreste substituiert sein kann, Alkoxycarbonylaminoalkyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)aminoalkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl sowie für gegebenenfalls substituiertes Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl steht,

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> stehen gemeinsam für einen spirocyclischen Rest

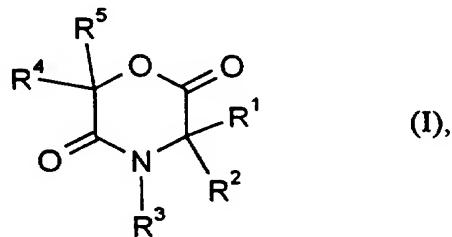
mit der Maßgabe, daß für den Fall, daß

- R<sup>2</sup> für die Reste Wasserstoff, Methyl, Benzyl, Isopropyl steht und
- R<sup>3</sup> für die Reste Methyl oder alkylsubstituiertes Phenyl steht,
- 30 R<sup>1</sup> für andere Reste als Wasserstoff steht,

- 6 -

sowie deren optische Isomere und Racemate.

3. Verfahren zur Herstellung der neuen Dioxomorpholine der Formel (I) gemäß Punkt 2 (oben)

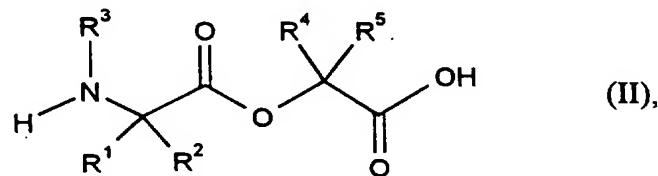


5 in welcher

die Reste R¹ bis R⁵ die unter Punkt 2 angegebene Bedeutung haben,

dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) offenkettige Depsipeptide der Formel (II)



10 in welcher

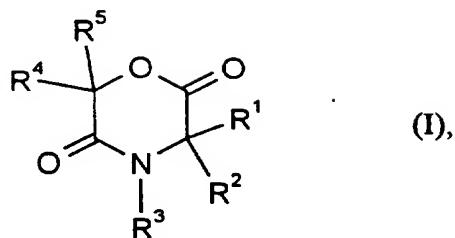
die Reste R¹ bis R⁵ die oben angegebene Bedeutung haben,

in Gegenwart eines Verdünnungsmittels und in Gegenwart eines Kopplungsreagenzes cyclisiert,

oder

- 15 b) Verbindungen der Formel (I)

- 7 -



in welcher

 $\text{R}^3$  für Wasserstoff steht, und $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^4$  und  $\text{R}^5$  die oben angegebene Bedeutung haben

5 mit Verbindungen der Formel (III)



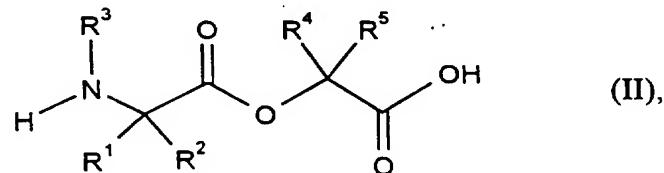
in welcher

10  $\text{R}^3$  für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Cycloalkyl, Aralkyl, Heteroarylalkyl, die gegebenenfalls substituiert sein können, steht,

X für I, Cl oder Br steht,

in Gegenwart eines Verdünnungsmittels und einer Base umsetzt.

## 4. Offenkettige Depsipeptide der Formel (II)

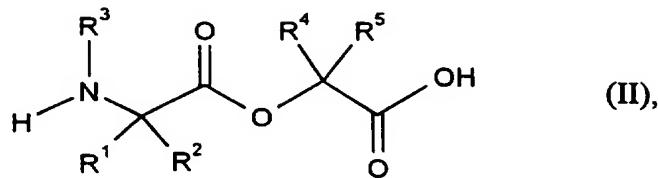


15 in welcher

R<sup>1</sup> bis R<sup>5</sup> unter Punkt 2 angegebene Bedeutungen haben.

- 8 -

## 5. Verfahren zur Herstellung der offenkettigen Depsipeptide der Formel (II)

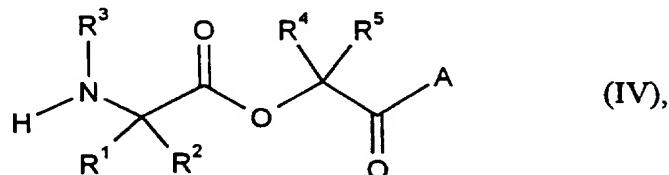


in welcher

R<sup>1</sup> bis R<sup>5</sup> die oben (unter Punkt 2) angegebene Bedeutung besitzen,

5 dadurch gekennzeichnet, daß man

## a) Verbindungen der Formel (IV)



in welcher

A für tert.-Butoxy steht,

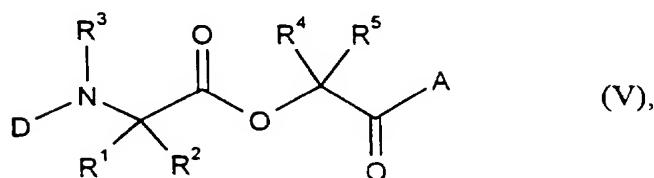
10 R<sup>1</sup> bis R<sup>5</sup> die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,

in Gegenwart eines Verdünnungsmittels und einer Protonensäure verseift,

oder

## b) Verbindungen der Formel (V)

15



- 9 -

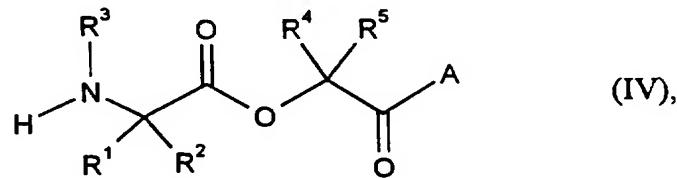
in welcher

A für tert.-Butoxy steht,

D für tert.-Butoxycarbonyl (-CO<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu) steht,R<sup>1</sup> bis R<sup>5</sup> die oben angegebenen Bedeutungen haben,

5 in Gegenwart eines Verdünnungsmittels und einer Protonensäure verseift.

## 6. Verbindungen der Formel (IV)

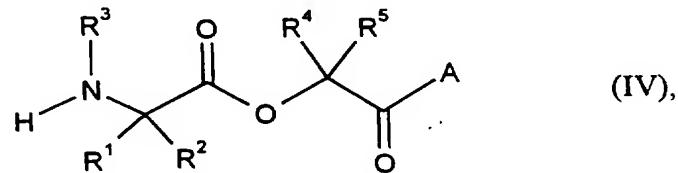


in welcher

10 A für tert.-Butoxy steht,

R<sup>1</sup> bis R<sup>5</sup> die oben angegebenen Bedeutungen haben.

## 7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (IV)



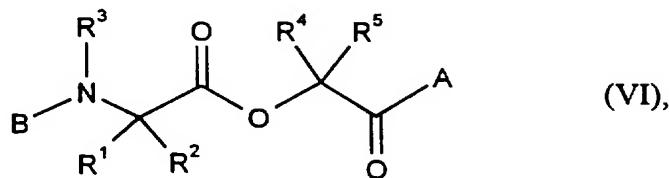
in welcher

15 A für tert.-Butoxy steht,

R<sup>1</sup> bis R<sup>5</sup> die oben angegebenen Bedeutungen haben,

- 10 -

dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel (VI)



in welcher

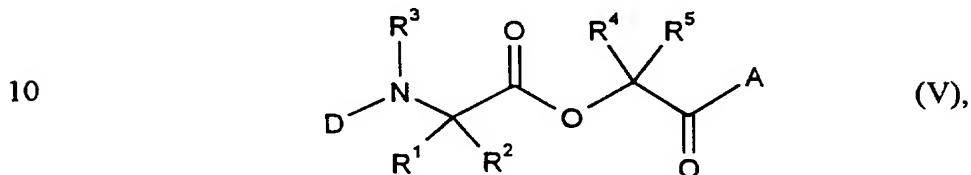
A für tert.-Butoxy,

5 B für Benzyl,

R<sup>1</sup> bis R<sup>5</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

in Gegenwart eines Verdünnungsmittels und eines Katalysators hydrogenoliert.

8. Verbindungen der Formel (V)



in welcher

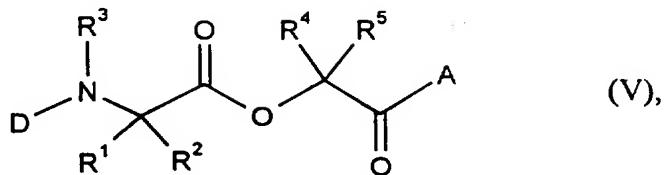
A für tert.-Butoxy steht,

D für tert.-Butoxycarbonyl steht,

R<sup>1</sup> bis R<sup>5</sup> die oben angegebenen Bedeutungen haben.

15 9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (V)

- 11 -



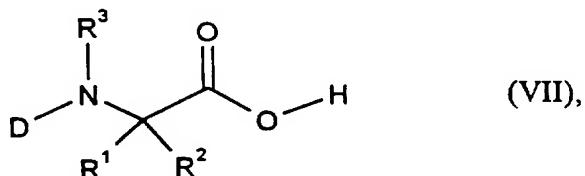
in welcher

A für tert.-Butoxy steht,

D für tert.-Butoxycarbonyl steht,

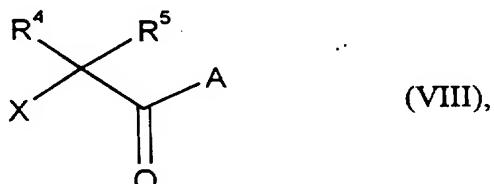
5 R<sup>1</sup> bis R<sup>5</sup> die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,

dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel (VII)



in welcher

D für tert.-Butoxycarbonyl steht,

10 R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzen, in Form ihres Alkali-metallsalzes, bevorzugt ihres Caesiumsalzes und eine  $\alpha$ -Halogen-carbonsäure der Formel (VIII)

in welcher

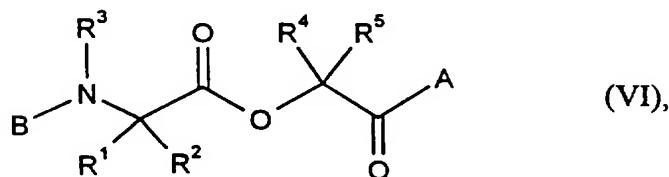
15 X für Cl oder Br und

- 12 -

A für tert.-Butoxy steht,  
 $R^4$  und  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung haben,  
 in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umgesetzt.

10. Verbindungen der Formel (VI)

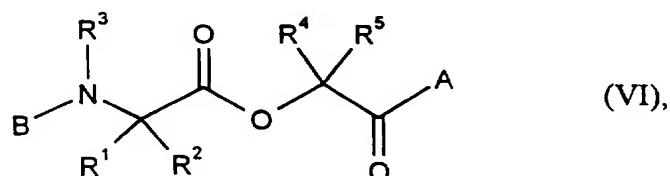
5



in welcher  
 A für tert.-Butoxy,  
 B für Benzyl steht,  
 $R^1$  bis  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung besitzen.

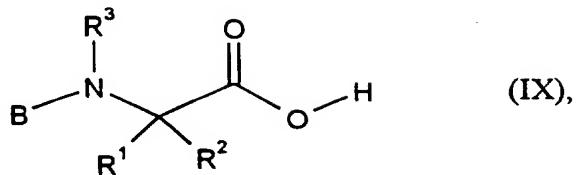
10 11. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (VI)

15



in welcher  
 A für tert.-Butoxy steht,  
 B für Benzyl sowie  
 $R^1$  bis  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung haben,  
 dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel (IX)

- 13 -

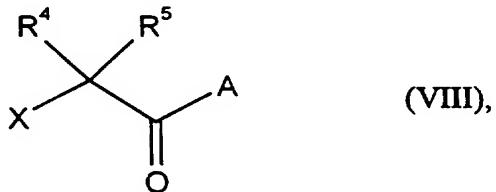


in welcher

B für Benzyl steht,

R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> die oben angegebene Bedeutung haben, in Form ihres Alkalimetallsalzes, bevorzugt ihres Caesiumsalzes,

5

und eine  $\alpha$ -Halogencarbonsäure der Formel (VIII)

in welcher

X für Cl, Br steht,

10

A für tert.-Butoxy,

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzen

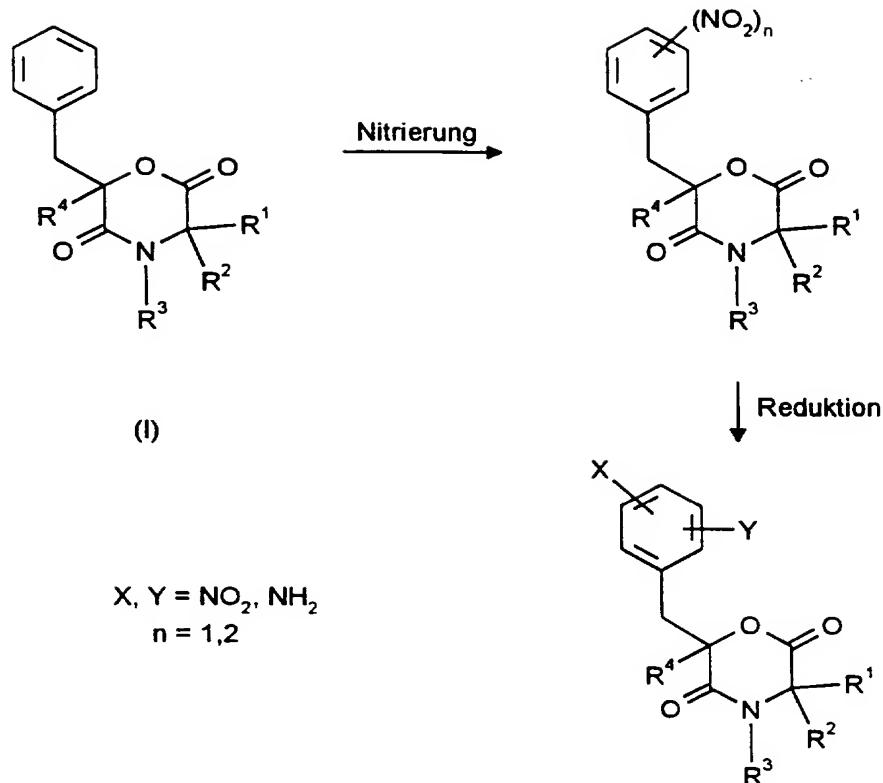
in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umsetzt.

Für den Fall, daß R<sup>5</sup> für Benzyl steht, kann der Phenylring durch übliche Substitutionsreaktionen derivatisiert werden.

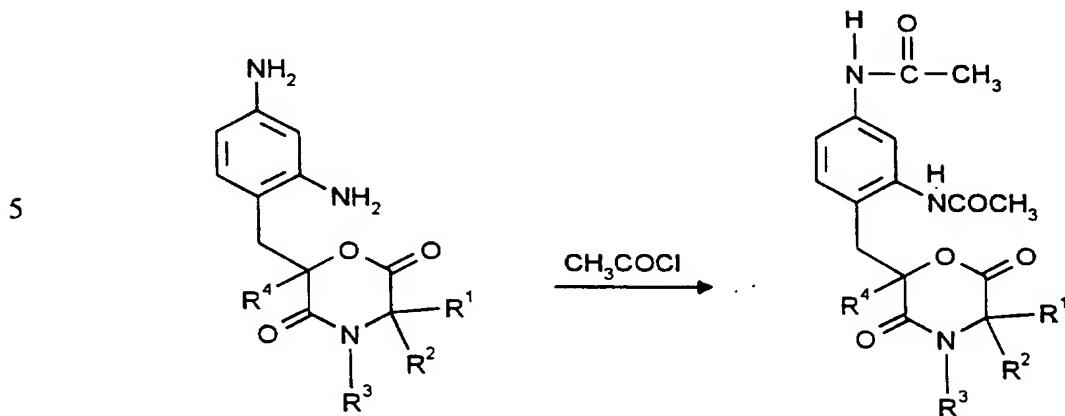
15 Als Beispiel für eine solche Substitutionsreaktion sei die folgende beschriebene Nitrierung genannt.

In den folgenden Formeln haben die Substituenten R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup> die unter Punkt 1 (oben) angegebene Bedeutung.

- 14 -



Die Nitrogruppe (I) kann reduziert werden zu mono- bzw. bisamino-substituierten Phenyl-derivaten. Diese können in Folgereaktionen acyliert bzw. alkyliert werden, z.B.



Die Dioxomorpholine der Formel (I) sowie deren Säureadditions-Salze und Metall-salz-Komplexe besitzen sehr gute endoparasitizide, insbesondere anthelmintische Wirkung und können bevorzugt im Bereich der Veterinärmedizin eingesetzt werden. Überraschenderweise zeigen die erfindungsgemäßen Stoffe bei der

Bekämpfung von Wurmerkrankungen eine deutlich bessere Wirksamkeit als konstitutionell ähnliche, vorbekannte Verbindungen gleicher Wirkungsrichtung.

5 Gegebenenfalls substituiertes Alkyl allein oder als Bestandteil eines Restes in den allgemeinen Formeln bedeutet geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit vorzugsweise 1 bis 9, insbesondere 1 bis 5 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien gegebenenfalls substituiertes Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl, n-, i- und t-Butyl, genannt.

10 Gegebenenfalls substituiertes Alkenyl allein oder als Bestandteil eines Restes in den allgemeinen Formeln bedeutet geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit vorzugsweise 2 bis 20, insbesondere 2 bis 18 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien gegebenenfalls substituiertes Ethenyl, Propenyl-(1), Propenyl-(2) und Butenyl-(3) genannt.

15 Gegebenenfalls substituiertes Cycloalkyl in den allgemeinen Formeln bedeutet mono-, bi- und tricyclisches Cycloalkyl mit vorzugsweise 3 bis 10, insbesondere 3, 5 oder 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise und vorzugsweise seien gegebenenfalls substituiertes Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Bicyclo[2.2.1]heptyl, Bicyclo[2.2.2]octyl und Adamantyl genannt.

20 Gegebenenfalls substituiertes Alkoxy in den allgemeinen Formeln bedeutet geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien gegebenenfalls substituiertes Methoxy, Ethoxy, n- und i-Propoxy und n-, o- und t-Butoxy genannt.

25 Gegebenenfalls substituiertes Alkylthio in den allgemeinen Formeln bedeutet geradkettiges oder verzweigtes Alkylthio mit vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien gegebenenfalls substituiertes Methylthio, Ethylthio, n- und i-Propylthio, n-, o- und t-Butylthio genannt.

30 Halogenalkyl in den allgemeinen Formeln enthält 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome und vorzugsweise 1 bis 9, insbesondere 1 bis 5 gleiche oder verschiedene Halogenatome, wobei als Halogenatome vorzugsweise Fluor, Chlor und Brom, insbesondere Fluor und Chlor stehen. Beispielhaft seien Trifluormethyl,

- 16 -

Chlor-di-fluormethyl, Brommethyl, 2,2,2-Trifluorethyl und Pentafluorethyl, Perfluor-t-butyl genannt.

Gegebenenfalls substituiertes Aryl in den allgemeinen Formeln bedeutet vorzugsweise gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Naphthyl, insbesondere Phenyl.

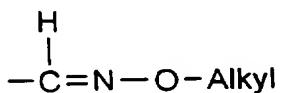
5 Gegebenenfalls substituiertes Arylalkyl in den allgemeinen Formeln bedeutet gegebenenfalls im Arylteil und/oder Alkylteil substituiertes Aralkyl mit vorzugsweise 6 oder 10, insbesondere 8 Kohlenstoffatomen im Arylteil (vorzugsweise Phenyl oder Naphthyl, insbesondere Phenyl) und vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, wobei der Alkylteil geradkettig oder verzweigt 10 sein kann. Beispielhaft und vorzugsweise seien gegebenenfalls substituiertes Benzyl und Phenylethyl genannt.

15 Gegebenenfalls substituierte Heteroaryl allein oder als Bestandteil eines Restes bedeutet in den allgemeinen Formeln 5- bis 7-gliedrige Ringe mit vorzugsweise 1 bis 3, insbesondere 1 oder 2 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen. Als Heteroatome stehen Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff. Beispielhaft und vorzugsweise seien gegebenenfalls substituiertes Furyl, Thienyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, 1,2,3- und 1,2,4-Triazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, 1,2,3-, 1,3,4-, 1,2,4- und 1,2,5-Oxadiazolyl, Azepinyl, Pyrrolyl, Isopyrrolyl, Pyridyl, 20 Piperazinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, 1,3,5-, 1,2,4- und 1,2,3-Triazinyl, 1,2,4-, 1,3,2-, 1,3,6- und 1,2,6-Oxazinyl, Oxepinyl, Thiepinyl und 1,2,4-Diazepinyl genannt.

25 Die gegebenenfalls substituierten Reste der allgemeinen Formeln können einen oder mehrere, vorzugsweise 1 bis 3, insbesondere 1 bis 2 gleiche oder verschiedene Substituenten tragen. Als Substituenten seien beispielhaft und vorzugsweise aufgeführt:

30 Alkyl mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl und n-, i- und t-Butyl; Alkoxy mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methoxy, Ethoxy, n- und i-Propyloxy und n-, i- und t-Butyloxy; Alkylthio mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methylthio, Ethylthio, n- und i-Propylthio und n-, i- und t-Butylthio; Halogenalkyl mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen und vorzugsweise 1 bis 5, insbesondere

1 bis 3 Halogenatomen, wobei die Halogenatome gleich oder verschieden sind und als Halogenatome, vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom, insbesondere Fluor stehen, wie Difluormethyl, Trifluormethyl; Hydroxy; Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor, Brom und Iod, insbesondere Fluor, Chlor und Brom; Cyano; Nitro; Amino; 5 Monoalkyl- und Dialkylamino mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe, wie Methylamino, Methyl-ethyl-amino, n- und i-Propylamino und Methyl-n-Butylamino. Acetylierte Aminoreste wie C<sub>1-4</sub> Alkylcarbonylamino, Benzoylamino die im Acylteil substituiert wie Halogen, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio sein können. Acylreste 10 wie Carboxyl; Carbalkoxy mit vorzugsweise 2 bis 4, insbesondere 2 oder 3 Kohlenstoffatomen, wie Carbomethoxy und Carboethoxy; Alkylsulfinyl mit 1 bis 4, insbesondere 1 bis 2 Kohlenstoffatomen, Halogenalkylsulfinyl mit 1 bis 4, insbesondere 1 bis 2 Kohlenstoffatomen und 1 bis 5 Halogenatomen wie 15 Trifluormethylsulfinyl; Sulfonyl (-SO<sub>3</sub>H); Alkylsulfonyl mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methylsulfonyl und Ethylsulfonyl; Halogenalkylsulfonyl mit 1 bis 4, insbesondere 1 bis 2 Kohlenstoffatomen und 1 bis 5 Halogenatomen wie Trifluormethylsulfonyl, Perfluor-t,n,s-butylsulfonyl; 20 Arylsulfonyl mit vorzugsweise 6 oder 10 Arylkohlenstoffatomen, wie Phenylsulfonyl; Acyl, Aryl, Aryloxy, Heteroaryl, Heteroaryloxy, die ihrerseits einen der oben genannten Substituenten tragen können sowie der Formininorest



Bevorzugt sind Verbindungen der Formel ( I ),

in welcher

R<sup>3</sup> für geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, insbesondere Methyl, 25 Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, sec.-Pentyl, Hexyl, Isohexyl, sec.-Hexyl, Heptyl, Isoheptyl, sec.-Heptyl, tert.-Heptyl, Oktyl, Isooktyl, sec.-Oktyl, 1-5 Halogen-C<sub>1-4</sub>-alkyl, insbesondere Trichlormethyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl, Chlorfluorethyl, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyloxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Acetoxyethyl, 30 1-Acetoxyethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methoxymethyl, 1-Methoxyethyl, Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyloxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Benzyl-

oxymethyl, 1-Benzylxyethyl, Mercapto-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Mercaptomethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methylthioethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfinyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methylsulfinylethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methylsulfonylethyl, Carboxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Carboxymethyl, Carboxyethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy carbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methoxycarbonylmethyl, Ethoxycarbonyl-ethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Arylalkoxycarbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Benzyloxy-carbonylmethyl, Carbamoyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Carbamoylmethyl, Carbamoylethyl, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Aminopropyl, Amino-butyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methylaminopropyl, Methylaminobutyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Dialkylamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Dimethylaminopropyl, Dimethylaminobutyl, Guanido-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Guanidopropyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy carbonylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere tert.-Butoxycarbonylamino propyl, tert.-Butoxycarbonylaminobutyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)amino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere 9-Fluorenyl-methoxycarbonyl(Fmoc)aminopropyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl-(Fmoc)aminobutyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, insbesondere Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, insbesondere Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cycloheptylmethyl, Phenyl, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, insbesondere Phenylmethyl, die gegebenenfalls durch Reste aus der Reihe Halogen, insbesondere Fluor, Chlor, Brom oder Iod, Hydroxy, Nitro, CN, NH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, insbesondere Methoxy oder Ethoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, insbesondere Methyl, substituiert sein können,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, sec.-Pentyl, Hexyl, Isohexyl, sec.-Hexyl, Heptyl, Isoheptyl, sec.-Heptyl, tert.-Heptyl, Oktyl, Isooktyl, sec.-Oktyl, 1-5 Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, insbesondere Trichlormethyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl, Chlorfluorethyl, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyloxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Acetoxyethyl, 1-Acetoxyethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methoxymethyl, 1-Methoxyethyl, Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyloxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Benzylxymethyl, 1-Benzylxy-ethyl, Mercapto-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Mercaptomethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methylthioethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfinyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methylsulfinylethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere

Methylsulfonylethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere  
Methoxycarbonylmethyl, Ethoxycarbonylethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Arylalkoxycarbonyl-  
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Benzyloxycarbonylmethyl, Carbamoyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
alkyl, insbesondere Carbamoylmethyl, Carbamoylethyl, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl,  
insbesondere Aminopropyl, Aminobutyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl,  
insbesondere Methylaminopropyl, Methylaminobutyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Dialkylamino-  
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Dimethylaminopropyl, Dimethylaminobutyl, C<sub>2</sub>-  
C<sub>8</sub>-Alkenyl, insbesondere Vinyl, Allyl, Butenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, ins-  
besondere Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-  
alkyl, insbesondere Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cyclohep-  
tylmethyl, Phenyl, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, insbesondere Phenylmethyl,  
Thienylmethyl, Thiazolylmethyl, Pyridylmethyl, die gegebenenfalls durch  
Reste aus der Reihe Halogen, insbesondere Fluor, Chlor, Brom oder Iod,  
Hydroxy, Sulfonyl (SO<sub>3</sub>H), CN, NO<sub>2</sub>, Amino, Di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl)amino z.B.  
Dimethylamino, acetylierte Amino zum Beispiel Acetylarnino,  
Benzoylamino die gegebenenfalls im Acylteil durch einen oder mehrere  
gleiche oder verschiedene der oben angegebenen Reste substituiert sein  
können, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, insbesondere Methoxy oder Ethoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,  
insbesondere Methyl, substituiert sein können,

sowie deren optische Isomere und Racemate

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

R<sup>3</sup> für geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, insbesondere Methyl,  
Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, sec.-  
Pentyl, Hexyl, Isohexyl, sec.-Hexyl, Heptyl, Isoheptyl, sec.-Heptyl, Oktyl,  
Isooktyl, sec.-Oktyl, 1-5 Halogen-C<sub>1-4</sub>-alkyl, insbesondere Trichlormethyl,  
Trifluormethyl, Pentafluorethyl, Chlorfluorethyl, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, ins-  
besondere Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyloxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
alkyl, insbesondere Acetoxyethyl, 1-Acetoxyethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
alkyl, insbesondere Methoxymethyl, 1-Methoxyethyl, Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyloxy-  
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Benzyloxymethyl, 1-Benzylxyethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-  
Alkoxycarbonylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere tert.-Butoxycarbonyl-  
aminopropyl, tert.-Butoxycarbonylaminobutyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, insbe-

- 20 -

sondere Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, insbesondere Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cycloheptylmethyl, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, insbesondere Phenylmethyl, die gegebenenfalls durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene der oben angegebenen Reste substituiert sein können,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, sec.-Pentyl, Hexyl, Isohexyl, sec.-Hexyl, Heptyl, Isoheptyl, sec.-Heptyl, tert.-Heptyl, Oktyl, Isooktyl, sec.-Oktyl, 1-5 Halogen-C<sub>1-4</sub>-alkyl, insbesondere Trichlormethyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl, Chlorfluorethyl, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Hydroxymethyl, Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyloxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Benzyloxymethyl, 1-Benzyloxyethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy carbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methoxycarbonylmethyl, Ethoxycarbonylethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Aryl-alkoxycarbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Benzyloxycarbonylmethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methylaminopropyl, Methylaminobutyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Dialkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Dimethylaminopropyl, Dimethylaminobutyl, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-Alkenyl, insbesondere Vinyl, Allyl, Butenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, insbesondere Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, insbesondere Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cycloheptyl-methyl, Phenyl, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, insbesondere Phenylmethyl, Thienylmethyl, die gegebenenfalls durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene der oben angegebenen Reste substituiert sein können,

sowie deren optische Isomere und Racemate.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel ( I ),

in welcher

R<sup>3</sup> für geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, sec.-Pentyl, Hexyl, Isohexyl, sec.-Hexyl, Heptyl, Isoheptyl, sec.-Heptyl, Oktyl, Isooktyl, sec.-Oktyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, insbesondere Cyclohexylmethyl, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, insbesondere Phenylmethyl stehen,

- 21 -

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, sec.-Pentyl, Hexyl, Isohexyl, sec.-Hexyl, Heptyl, Isoheptyl, sec.-Heptyl, Oktyl, Isooktyl, sec.-Oktyl, 1-5 Halogen-C<sub>1-4</sub>-alkyl, insbesondere Trichlormethyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl, Chlorfluorethyl, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>- Alkenyl, insbesondere Vinyl, Allyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, insbesondere Cyclohexylmethyl, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, insbesondere Phenylmethyl, Thienylmethyl, die gegebenenfalls durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene der oben angegebenen Reste substituiert sein können,

sowie deren optische Isomere und Racemate.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), können in optisch aktiven, stereoisomeren Formen oder als racemische Gemische vorliegen und verwendet werden. Vorzugsweise werden die optisch aktiven, stereoisomeren Formen der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) verwendet.

Im einzelnen seien folgende Verbindungen der allgemeinen Formel ( I ) genannt, in welcher

die Reste R<sup>1</sup> bis R<sup>5</sup> die folgende Bedeutung haben:

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
iBu	H	Me	H	iBu
Me	Me	Me	H	iBu
iBu	H	Me	H	CF <sub>3</sub>
Me	Me	Me	H	Me
nPr	H	Me	H	Me
nPr	H	Bn	H	Me
nPr	H	Me	H	Bn
nPr	H	Bn	H	Bn

- 22 -

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
sBu	H	Me	H	Me
sBu	H	Bn	H	Me
sBu	H	Bn	H	Bn
iBu	H	Me	H	Ph
iBu	H	Bn	H	Ph
iBu	H	Bn	H	H
nPr	H	Me	H	H
nPr	H	Bn	H	H
iBu	H	Me	H	nPr
iBu	H	Me	H	-CH <sub>2</sub> -Cyclohexyl
iBu	H	Me	H	-CH <sub>2</sub> -Thiophene
nPr	H	Me	H	-CH <sub>2</sub> -Thiophene
Me	Me	Me	H	H
iBu	H	Me	Me	Me
Me	Me	Me	Me	Me
-CH <sub>2</sub> -Cyclohexyl	H	Me	H	Me
-CH <sub>2</sub> -Cyclohexyl	H	Me	H	-CH <sub>2</sub> -Cyclohexyl
H	iBu	Me	H	H
H	iBu	Me	H	Bn

- 23 -

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
H	<sup>i</sup> Bu	Me	H	Me
H	<sup>i</sup> Bu	Bn	H	Me

In dieser und den folgenden Tabelle steht jeweils

- 5      Bu für Butyl  
         Me für Methyl  
         Bn für Benzyl  
         Pr für Propyl  
         Ph für Phenyl

- 24 -

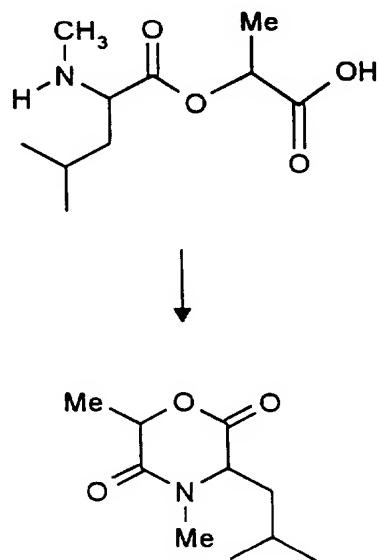
Von den neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind diejenigen bevorzugt und besonders bevorzugt in denen die Substituenten die oben angegebenen bevorzugten Definitionen besitzen.

5 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind teilweise bekannt (s. oben) oder können nach den dort angegebenen Verfahren erhalten werden.

Die neuen Verbindungen der Formel (I) lassen sich nach dem von U. Schmidt et al. für makrocyclische Peptidalkaloide angewendeten Verfahren (vgl. z.B.: U. Schmidt et al. in *Synthesis* (1991) S. 294-300 [Didemnin A, B und C]; *Angew. Chem.* 96 (1984) S. 723-724 [Dolastatin 3]; *Angew. Chem.* 102 (1990) S. 562-563 10 [Fenestin A]; *Angew. Chem.* 97 (1985) S. 606-607 [Ulicyclamid]; *J. Org. Chem.* 47 (1982) S. 3261-3264) herstellen.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) lassen sich nach den oben unter Punkt 3 angegebenen Verfahren herstellen.

15 Setzt man bei Verfahren 3 zur Herstellung der neuen Dioxomorpholine (I) als Verbindungen der Formel (II) N-Methyl-L-leucyl-D-milchsäure ein, so lässt sich das Verfahren durch folgendes Reaktionsschema wiedergeben:



- 25 -

Die zur Durchführung des Verfahrens 3a als Ausgangsstoffe benötigten offenkettigen Didepsipeptide sind durch die Formel (II) allgemein definiert. In dieser Formel stehen R<sup>1</sup> bis R<sup>5</sup> vorzugsweise für diejenigen Reste, die bereits im Zusammenhang mit der Beschreibung der erfindungsgemäßen Stoffe der Formel (I) als bevorzugt für diese Substituenten genannt wurden.

Die als Ausgangsmaterialien verwendeten Didepsipeptide der Formel (II) sind neu. Ihre Herstellung wird weiter unten beschrieben.

Im einzelnen seien folgende Verbindungen der allgemeinen Formel (II) genannt, in welcher die Reste R<sup>1</sup> bis R<sup>5</sup> die folgende Bedeutung haben:

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
10	iBu	H	Me	H	iBu
	Me	Me	Me	H	iBu
	iBu	H	Me	H	CF <sub>3</sub>
	Me	Me	Me	H	Me
	nPr	H	Me	H	Me
	nPr	H	Bn	H	Me
	nPr	H	Me	H	Bn
	nPr	H	Bn	H	Bn
	sBu	H	Me	H	Me
	sBu	H	Bn	H	Me
15	sBu	H	Bn	H	Bn
	iBu	H	Me	H	Ph
	iBu	H	Bn	H	Ph
	iBu	H	Bn	H	H
	nPr	H	Me	H	H
20					
25					

- 26 -

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
	nPr	H	Bn	H	H
	iBu	H	Me	H	nPr
	iBu	H	Me	H	-CH <sub>2</sub> -Cyclohexyl
	iBu	H	Me	H	-CH <sub>2</sub> -Thienyl
5	nPr	H	Me	H	-CH <sub>2</sub> -Thienyl
	Me	Me	Me	H	H
	iBu	H	Me	Me	Me
	Me	Me	Me	Me	Me
	-CH <sub>2</sub> -Cyclohexyl	H	Me	H	Me
10	-CH <sub>2</sub> -Cyclohexyl	H	Me	H	-CH <sub>2</sub> -Cyclohexyl
	H	iBu	Me	H	H
	H	iBu	Me	H	Bn
	H	iBu	Me	H	Me
	H	iBu	Bn	H	Me

Bei Verfahren 3a werden Tetradepsipeptide in Gegenwart von Verdünnungsmitteln und geeigneten Kopplungsreagenzien cyclisiert.

Als Kopplungsreagenzien eignen sich alle Verbindungen die zur Knüpfung einer Aminbindung geeignet sind (vgl. z.B.: Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band 15/2; Bodenzky et al., Peptide Synthesis 2nd ed., Wiley u. Sons, New York 1976).

- Vorzugsweise kommen folgende Methoden in Frage: Aktivestermethode mit Pentafluorphenol (PfP), N-Hydroxysuccinimid, 1-Hydroxybenzotriazol, Kopplung mit Carbodiimiden wie Dicyclohexylcarbodiimid oder N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid (EDC) sowie die Gemischte-Anhydrid-Methode oder die Kopplung mit Phosphoniumreagenzien, wie Benzotriazol-1-yl-oxy-tris(dimethylaminophosphonium)-hexafluorophosphat (BOP), Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphoniumsäurechlorid (BOP-Cl) oder mit Phosphonsäureesterreagenzien wie Cyanophosphonumsäurediethylester (DEPC) und Diphenylphosphorylazid (DPPA).
- 15 Besonders bevorzugt ist die Kopplung mit Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphoniumsäurechlorid (BOP-Cl) und N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid (EDC) in Gegenwart von 1-Hydroxybenzotriazol (HOBr).

Die Umsetzung erfolgt bei Temperaturen von 0 bis 150°C, bevorzugt bei 20 bis 100°C, besonders bevorzugt bei Raumtemperatur.

- 20 Als Verdünnungsmittel kommen alle inerten organischen Lösungsmittel in Frage. Hierzu gehören insbesondere aliphatische und aromatische, gegebenenfalls halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Pentan, Hexan, Heptan, Cyclohexan, Petrolether, Benzin, Ligroin, Benzol, Toluol, Methylenchlorid, Ethylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Chlorbenzol und o-Dichlorbenzol, ferner Ether wie Diethyl- und Dibutylether, Glykoldimethylether und Diglykoldimethylether, Tetrahydrofuran und Dioxan, weiterhin Ketone, wie Aceton, Methylethyl-, Methylisopropyl- und Methylisobutylketon, außerdem Ester, wie Essigsäure-methylester und -ethylester, ferner Nitrile wie z.B. Acetonitril und Propionitril, Benzonitril, Glutarsäuredinitril, darüber hinaus Amide wie z.B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid und N-Methylpyrrolidon, sowie Dimethylsulfoxid, Tetramethylensulfon und Hexamethylphosphorsäuretriamid.
- 25
- 30

Die Cyclisierung wird in Gegenwart einer Base durchgeführt.

Als Basen kommen anorganische und organische Basen in Frage. Als Basen seien genannt: Alkali- und Erdalkalihydroxide, -carbonate, -hydrogencarbonate, -alkoholate, ferner Amine wie insbesondere tertiäre Amine, z.B. Trimethylamin, Triethylamin, N-Methylmorpholin, Pyridin, Picoline, N-Ethylpyrrolidin, Diazabicyclo-(4,3,0)-undecen (DBU), 1,4-Diazabicyclo(2,2,2)octan (DABCO), Diazabicyclo-(3,2,0)nonen (DBN), Ethyl-diisopropylamin.

Die Verbindungen der Formeln (II) und die Basen werden werden im Verhältnis 1:1 bis 1:2 zueinander eingesetzt. Bevorzugt ist ein etwa äquimolares Verhältnis.

10 Nach erfolgter Umsetzung wird das Verdünnungsmittel abdestilliert und die Verbindungen der Formel (I) in üblicher Weise, z.B. chromatographisch, gereinigt.

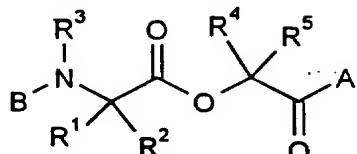
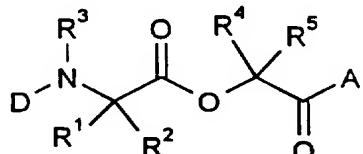
15 Die als Ausgangsverbindungen verwendeten, Didepsipeptide der Formel (II) können nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden, beispielsweise wie es von H.-G. Lerchen und H. Kunz (Tetrahedron Lett. 26 (43) (1985) S. 5257-5260; 28 (17) (1987) S. 1873-1876) unter Ausnutzung der Veresterungsmethode nach B. F. Gisin (Helv. Chim. Acta 56 (1973) S. 1476) beschrieben ist.

20 Die als Ausgangsmaterialien verwendeten Aminosäuren und 2-Halogen-carbonsäurederivate sind teilweise bekannt (vgl. z.B.: N-Methyl-aminoäuren: R. Böwmann et al. J. Chem. Soc. (1950) S. 1346; J. R. McDermott et al. Can. J. Chem. 51 (1973) S. 1915; H. Wurziger et al., Kontakte (Merck.Darmstadt) 3 (1987) S. 8; 2-Halogencarbonsäurederivate: S. M. Birnbaum et al. J. Amer. Chem. Soc. 76 (1954) S. 6054, C. S. Rondestvedt, Jr. et al. Org. Reactions 11 (1960) S. 189 [Review]) bzw. können nach den dort beschriebenen Verfahren erhalten werden.

25 Die offenkettigen Didepsipeptide der Formel (II) können nach einem Verfahren erhalten werden werden, das die folgenden aufeinander folgenden Stufen umfaßt:

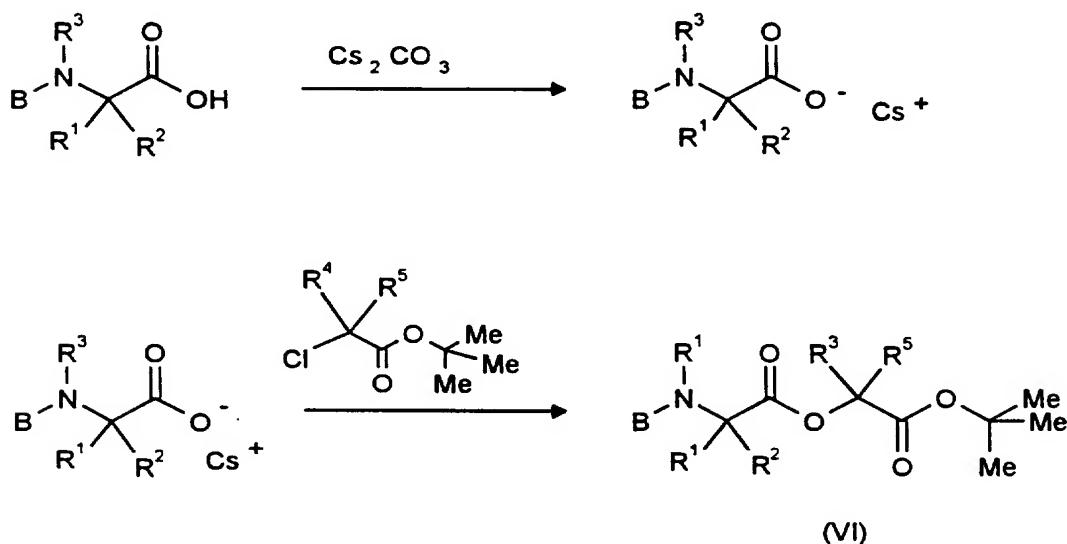
a) Synthese der Didepsipeptide der Formeln (V) und (VI) nach Verfahren 9 und 11:

- 29 -



5 worin B eine N-terminale Schutzgruppe, wie z.B. die Benzyl oder Benzyloxy-carbonylgruppe oder D für tert.-Butyloxycarbonyl und A eine C-terminale Schutzgruppe, wie z.B. die tert-Butoxygruppe, darstellt.

Dies entspricht für Formel (VI) beispielsweise dem folgenden Reaktionsschema:

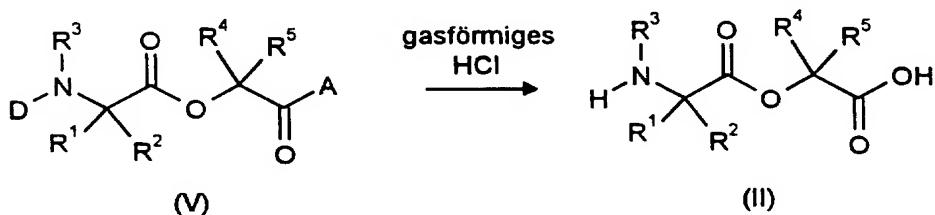


10 Die Herstellung der erfindungsgemäßen, enantiomerenreinen Verbindungen der Formeln (V) und (VI) kann gegebenenfalls auch über die Trennung der Diastereomere nach üblichen Methoden wie beispielsweise Kristallisation, durch Säulenchromatographie oder durch Craig-Verteilung erfolgen. Welches das optimale Verfahren ist, muß von Fall zu Fall entschieden werden, manchmal ist es auch zweckmäßig, Kombinationen der einzelnen Verfahren zu benutzen.

15 Am Ende dieser Stufe kann eine Entfernung der N-terminalen Schutzgruppe aus den Verbindungen der Formel (VI) in an sich bekannter Weise durchgeführt werden, beispielsweise durch katalytische Hydrierung, zur Herstellung der Derivate der Formel (IV). In an sich bekannter Weise kann eine Abspaltung der C-

terminalen Schutzgruppe aus den Derivaten der Formel (IV) zur Darstellung der Verbindungen der Formel (II) erfolgen.

Verbindungen der Formel (II) kann auch erhalten werden, indem eine gleichzeitige Abspaltung der N- und C-terminalen Schutzgruppen aus den Derivaten der Formel (V) erfolgt.



Die Abspaltung der N-terminalen Schutzgruppen durch Hydrogenolyse in den Verfahren 7 wird besonders bevorzugt mit Hydrierungsmitteln wie Wasserstoff in Gegenwart der üblichen Hydrierungskatalysatoren, wie z.B. Raney-Nickel, Palladium und Platin, durchgeführt.

Das Verfahren wird vorzugsweise unter Verwendung von Verdünnungsmitteln durchgeführt. Als Verdünnungsmittel kommen dabei praktisch alle inerten organischen Lösungsmittel in Frage. Hierzu gehören vorzugsweise aliphatische und aromatische, gegebenenfalls halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Pentan, Hexan, Heptan, Cyclohexan, Petrolether, Benzin, Ligroin, Benzol, Toluol, Xylol, Methylenchlorid, Ethylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Chlorbenzol und o-Dichlorbenzol, Ether wie Diethyl- und Dibutylether, Methyl-tert.-butylether, Glykoldimethylether und Diglykoldimethylether, Tetrahydrofuran und Dioxan, Ester wie Essigsäuremethylester und -ethylester, Nitrile wie z.B. Acetonitril und Propionitril, Amide wie z.B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid und N-Methylpyrrolidon sowie Dimethylsulfoxid, Tetramethylensulfon und Hexamethylphosphorsäuretriamid; ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, Butanol, Isobutanol, sec.-Butanol, tert.-Butanol, Pentanol, Isopentanol, sec.-Pentanol und tert.-Pentanol sowie auch Wasser.

25 Die Reaktionstemperaturen können bei dem erfindungsgemäßen Verfahren in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Temperaturen zwischen -20°C und +200°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0°C und 120°C.

Das Verfahren wird im allgemeinen unter Normaldruck durchgeführt. Es ist jedoch auch möglich, unter erhöhtem, im allgemeinen zwischen 10 und 100 bar, zu arbeiten.

5 Die Abspaltung der C-terminalen Schutzgruppen durch Verseifung in den Verfahren 5a) und 5b) wird vorzugsweise unter Verwendung von Verdünnungsmitteln durchgeführt.

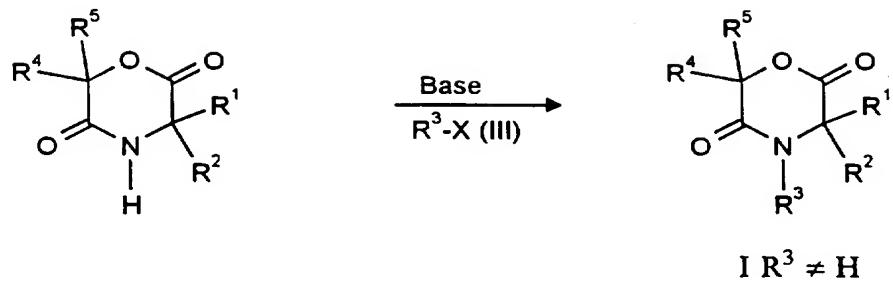
Als Verdünnungsmittel kommen dabei praktisch alle inerten organischen Lösungsmittel in Frage. Hierzu gehören vorzugsweise aliphatische und aromatische, gegebenenfalls halogenierte Kohlenwasserstoffe, Benzin, Ligroin, Benzol, Toluol, Xylol, Methylenechlorid, Ethylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Chlorbenzol und o-Dichlorbenzol, Ether wie Diethyl- und Dibutylether, Glykoldimethylether und Diglykoldimethylether, Tetrahydrofuran und Dioxan, Ketone wie Aceton, Methyl-ethyl-, Methyl-isopropyl- und Methyl-isobutyl-keton, Ester wie Essigsäuremethylester und -ethylester, Nitrile wie z.B. Acetonitril und Propionitril, Amide wie z.B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid und N-Methyl-pyrrolidon sowie Dimethylsulfoxid, Tetramethylsulfon und Hexamethylphosphorsäuretriamid.

20 Die Reaktion wird in Gegenwart von anorganischen oder organischen Protonensäuren durchgeführt. Als solche seien z.B. genannt: Salzsäure, Schwefelsäure, Tri-fluoresigsäure, Essigsäure, Ameisensäure.

Die Umsetzung erfolgt bei Temperaturen zwischen -20 und +50°C, vorzugsweise zwischen -10 und +20°C bei Normaldruck oder erhöhtem Druck. Es wird bevorzugt bei Normaldruck gearbeitet.

25 Die zur Durchführung des Verfahrens 3b als Ausgangsstoffe benötigten Dioxomorpholine sind bereits bekannt (z.B. WO 940 3441 A1; Tetrahedron Letters 1983, 24, 1921; Liebigs An. Chem.; 1982, 1952; Biological and Biomechanical Performance of Biomaterials, 1986, 245, Eds P. Christel, A. Maunier, A.J.C. Lee).

- 32 -



Die neuen Verbindungen der Formel (I) lassen sich nach den von N.L. Benoiton et al. für N-Methylaminosäuren angewendeten Verfahren (CAN. J. Chem., 1977, 55, 5 906; CAN. J. Chem., 1973, 51, 1915) herstellen.

Als Alkylierungsreagenzien kommen Alkylhalogenide in Frage, insbesondere Alkyliodide und -bromide.

Die Umsetzung erfolgt bei Temperaturen von 0 bis 150°C, bevorzugt bei 20 bis 100°C, besonders bevorzugt bei Raumtemperatur.

- 10 Als Verdünnungsmittel kommen alle inerten organischen Lösungsmittel in Frage. Hierzu gehören insbesondere aliphatische und aromatische, gegebenenfalls halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Pentan, Hexan, Heptan, Cyclohexan, Petrolether, Benzin, Ligroin, Benzol, Toluol, Methylenchlorid, Ethylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Chlorbenzol und o-Dichlorbenzol, ferner Ether wie Diethyl- und Dibutylether, Glykoldimethylether und Diglykoldimethylether, Tetrahydrofuran und Dioxan, weiterhin Ketone, wie Aceton, Methylethyl-, Methylisopropyl- und Methylisobutylketon, außerdem Ester, wie Essigsäure-methylester und -ethylester, ferner Nitrile wie z.B. Acetonitril und Propionitril, Benzonitril, Glutarsäuredinitril, darüber hinaus Amide wie z.B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid und N-Methylpyrrolidon, sowie Dimethylsulfoxid, Tetramethylsulfon und Hexamethylphosphorsäuretriamid.
- 15
- 20

Die Alkylierung wird in Gegenwart einer Base durchgeführt.

- Als Basen kommen anorganische und organische Basen in Frage. Als Basen seien genannt: Alkali- und Erdalkalihydroxide, -carbonate, -hydrogencarbonate, -alkoholate, ferner Amine wie insbesondere tertiäre Amine, z.B. Trimethylamin, Triethylamin, N-Methylmorpholin, Pyridin, Picoline, N-Ethylpyrrolidin, Diazabicyclo-(4,3,0)-undecen (DBU), 1,4-Diazabicyclo(2,2,2)octan (DABCO), Diazabicyclo-
- 25

(3,2,0)nonen (DBN), Ethyl-diisopropylamin, NaH, organometallischen Basen wie "Butyllithium, Lithium Diisopropylamid (LDA), Lithium Tetramethylpiperidid (LTMP).

5 Die Verbindungen der Formeln (II) und die Basen werden werden im Verhältnis 1:1 bis 5:1 zueinander eingesetzt.

Nach erfolgter Umsetzung wird das Verdünnungsmittel abdestilliert und die Verbindungen der Formel (I) in üblicher Weise, z.B. chromatographisch, gereinigt.

10 Die Wirkstoffe eignen sich bei günstiger Warmblütertoxizität zur Bekämpfung von pathogenen Endoparasiten, die bei Menschen und in der Tierhaltung und Tierzucht bei Nutz-, Zucht-, Zoo-, Labor-, Versuchs- und Hobbytieren vorkommen. Sie sind dabei gegen alle oder einzelne Entwicklungsstadien der Schädlinge sowie gegen resistente und normal sensible Arten wirksam. Durch die Bekämpfung der pathogenen Endoparasiten sollen Krankheit, Todesfälle und Leistungsminderungen (z.B. bei der Produktion von Fleisch, Milch, Wolle, Häuten, Eiern, Honig usw.) vermindert werden, so daß durch den Einsatz der Wirkstoffe eine wirtschaftlichere und einfache Tierhaltung möglich ist. Zu den pathogenen Endoparasiten zählen Cestoden, Trematoden, Nematoden, Acantocephalen, insbesondere:

Aus der Ordnung der Pseudophyllidea z.B.: Diphyllobothrium spp., Spirometra spp., Schistocephalus spp., Ligula spp., Bothridium spp., Diphlogonoporus spp..

20 Aus der Ordnung der Cyclophyllidea z.B.: Mesocestoides spp., Anoplocephala spp., Paranoplocephala spp., Moniezia spp., Thysanosoma spp., Thysaniezia spp., Avitellina spp., Stilesia spp., Cittotaenia spp., Andyra spp., Bertiella spp., Taenia spp., Echinococcus spp., Hydatigera spp., Davainea spp., Raillietina spp., Hy menolepis spp., Echinolepis spp., Echinocotyle spp., Diorchis spp., Dipylidium spp., Joyeuxiella spp., Diplopylidium spp..

Aus der Unterklasse der Monogenea z.B.: Gyrodactylus spp., Dactylogyurus spp., Polystoma spp..

30 Aus der Unterklasse der Digenea z.B.: Diplostomum spp., Posthodiplostomum spp., Schistosoma spp., Trichobilharzia spp., Ornithobilharzia spp., Austrobilharzia spp., Gigantobilharzia spp., Leucochloridium spp., Brachylaima spp., Echinostoma

spp., *Echinoparyphium* spp., *Echinochasmus* spp., *Hypoderaeum* spp., *Fasciola* spp., *Fasciolides* spp., *Fasciolopsis* spp., *Cyclocoelum* spp., *Typhlocoelum* spp., *Paramphistomum* spp., *Calicophoron* spp., *Cotylophoron* spp., *Gigantocotyle* spp., *Fischoederius* spp., *Gastrothylacus* spp., *Notocotylus* spp., *Catatropis* spp., *Plagiorchis* spp., *Prosthogonimus* spp., *Dicrocoelium* spp., *Eurytrema* spp., *Troglo-trema* spp., *Paragonimus* spp., *Collyriclum* spp., *Nanophyetus* spp., *Opisthorchis* spp., *Clonorchis* spp., *Metorchis* spp., *Heterophyes* spp., *Metagonimus* spp..

Aus der Ordnung der Enoplida z.B.: *Trichuris* spp., *Capillaria* spp., *Trichomosoides* spp., *Trichinella* spp..

10 Aus der Ordnung der Rhabditia z.B.: *Micronema* spp., *Strongyloides* spp..

Aus der Ordnung der Strongylida z.B.: *Strongylus* spp., *Triodontophorus* spp., *Oesophagodontus* spp., *Trichonema* spp., *Gyalocephalus* spp., *Cylindropharynx* spp., *Poteriostomum* spp., *Cyclococercus* spp., *Cylicostephanus* spp., *Oesophagostomum* spp., *Chabertia* spp., *Stephanurus* spp., *Ancylostoma* spp., *Uncinaria* spp., *Bunostomum* spp., *Globocephalus* spp., *Syngamus* spp., *Cyathostoma* spp., *Metastrongylus* spp., *Dictyocaulus* spp., *Muellerius* spp., *Protostongylus* spp., *Neostrongylus* spp., *Cystocaulus* spp., *Pneumostrongylus* spp., *Spicocaulus* spp., *Elaphostrongylus* spp., *Parelaphostrongylus* spp., *Crenosoma* spp., *Paracrenosoma* spp., *Angiostrongylus* spp., *Aelurostrongylus* spp., *Filaroides* spp., *Parafilaroides* spp., *Trichostrongylus* spp., *Haemonchus* spp., *Ostertagia* spp., *Marshallagia* spp., *Cooperia* spp., *Nematodirus* spp., *Hyostrongylus* spp., *Obeliscoides* spp., *Amidostomum* spp., *Ollulanus* spp..

Aus der Ordnung der Oxyurida z.B.: *Oxyuris* spp., *Enterobius* spp., *Passalurus* spp., *Syphacia* spp., *Aspicularis* spp., *Heterakis* spp..

25 Aus der Ordnung der Ascaridia z.B.: *Ascaris* spp., *Toxascaris* spp., *Toxocara* spp., *Parascaris* spp., *Anisakis* spp., *Ascaridia* spp..

Aus der Ordnung der Spirurida z.B.: *Gnathostoma* spp., *Physaloptera* spp., *Thelazia* spp., *Gongylonema* spp., *Habronema* spp., *Parabronema* spp., *Draschia* spp., *Dracunculus* spp..

- 35 -

Aus der Ordnung der Filariida z.B.: Stephanofilaria spp., Parafilaria spp., Setaria spp., Loa spp., Dirofilaria spp., Litomosoides spp., Brugia spp., Wuchereria spp., Onchocerca spp..

5 Aus der Ordnung der Gigantorhynchida z.B.: Filicollis spp., Moniliformis spp., Macracanthorhynchus spp., Prosthenorchis spp..

Zu den Nutz- und Zuchttieren gehören Säugetiere wie z.B. Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Ziegen, Kamele, Wasserbüffel, Esel, Kaninchen, Damwild, Rentiere, Pelztiere wie z.B. Nerze, Chinchilla, Waschbär, Vögel wie z.B. Hühner, Gänse, Puten, Enten, Süß- und Salzwasserfische wie z.B. Forellen, Karpfen, Aale, Reptilien, Insekten wie z.B. Honigbiene und Seidenraupe.

10 Zu Labor- und Versuchstieren gehören Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Goldhamster, Hunde und Katzen.

Zu den Hobbytieren gehören Hunde und Katzen.

Die Anwendung kann sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch erfolgen.

15 Die Anwendung der Wirkstoffe erfolgt direkt oder in Form von geeigneten Zubereitungen enteral, parenteral, dermal, nasal, durch Behandlung der Umgebung oder mit Hilfe wirkstoffhaltiger Formkörper wie z.B. Streifen, Platten, Bänder, Halsbänder, Ohrmarken, Gliedmaßenbänder, Markierungsvorrichtungen.

20 Die enterale Anwendung der Wirkstoffe geschieht z.B. oral in Form von Pulver, Tabletten, Kapseln, Pasten, Tränken, Granulaten, oral applizierbaren Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Boli, medikiertem Futter oder Trinkwasser. Die dermale Anwendung geschieht z.B. in Form des Tauchens (Dippen), Sprühens (Sprayen) oder Aufgießens (pour-on and spot-on). Die parenterale Anwendung geschieht z.B. in Form der Injektion (intramuskulär, subcutan, intravenös, 25 intraperitoneal) oder durch Implantate.

Geeignete Zubereitungen sind:

- 36 -

- Lösungen wie Injektionslösungen, orale Lösungen, Konzentrate zur oralen Verabreichung nach Verdünnung, Lösungen zum Gebrauch auf der Haut oder in Körperhöhlen, Aufgußformulierungen, Gele;
- 5 Emulsionen und Suspensionen zur oralen oder dermalen Anwendung sowie zur Injektion; halbfeste Zubereitungen;
- Formulierungen, bei denen der Wirkstoff in einer Salbengrundlage oder in einer Öl in Wasser oder Wasser in Öl Emulsionsgrundlage verarbeitet ist;
- Feste Zubereitungen wie Pulver, Premixe oder Konzentrate, Granulate, Pellets, Tabletten, Boli, Kapseln; Aerosole und Inhalate, wirkstoffhaltige Formkörper.
- 10 Injektionslösungen werden intravenös, intramuskulär und subcutan verabreicht.
- Injektionslösungen werden hergestellt, indem der Wirkstoff in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst wird und eventuell Zusätze wie Lösungsvermittler, Säuren, Basen, Puffersalze, Antioxidantien, Konservierungsmittel zugefügt werden. Die Lösungen werden steril filtriert und abgefüllt.
- 15 Als Lösungsmittel seien genannt: PHysiologisch verträgliche Lösungsmittel wie Wasser, Alkohole wie Ethanol, Butanol, Benzylalkohol, Glycerin, Propylenglykol, Polyethylenglykole, N-Methyl-pyrrolidon, sowie Gemische derselben.
- Die Wirkstoffe lassen sich gegebenenfalls auch in physiologisch verträglichen pflanzlichen oder synthetischen Ölen, die zur Injektion geeignet sind, lösen.
- 20 Als Lösungsvermittler seien genannt: Lösungsmittel, die die Lösung des Wirkstoffs im Hauptlösungsmittel fördern oder sein Ausfallen verhindern. Beispiele sind Polyvinylpyrrolidon, polyoxyethyliertes Rhizinusöl, polyoxyethylierte Sorbitanester.
- 25 Konservierungsmittel sind: Benzylalkohol, Trichlorbutanol, p-Hydroxybenzoësäureester, n-Butanol.
- Orale Lösungen werden direkt angewendet. Konzentrate werden nach vorheriger Verdünnung auf die Anwendungskonzentration oral angewendet. Orale Lösungen

und Konzentrate werden wie oben bei den Injektionslösungen beschrieben hergestellt, wobei auf steriles Arbeiten verzichtet werden kann.

5 Lösungen zum Gebrauch auf der Haut werden aufgeträufelt, aufgestrichen, eingerieben, aufgespritzt oder aufgesprüht. Diese Lösungen werden wie oben bei den Injektionslösungen beschrieben hergestellt.

Es kann vorteilhaft sein, bei der Herstellung Verdickungsmittel zuzufügen. Verdickungsmittel sind: Anorganische Verdickungsmittel wie Bentonite, kolloidale Kieselsäure, Aluminiummonostearat, organische Verdickungsmittel wie Cellulose-derivate, Polyvinylalkohole und deren Copolymeren, Acrylate und Methacrylate.

10 Gele werden auf die Haut aufgetragen oder aufgestrichen oder in Körperhöhlen eingebracht. Gele werden hergestellt, indem Lösungen, die wie bei den Injektionslösungen beschrieben hergestellt worden sind, mit soviel Verdickungsmittel versetzt werden, daß eine klare Masse mit salbenartiger Konsistenz entsteht. Als Verdickungsmittel werden die weiter oben angegebenen Verdickungsmittel eingesetzt.  
15

Aufgieß-Formulierungen werden auf begrenzte Bereiche der Haut aufgegossen oder aufgespritzt, wobei der Wirkstoff die Haut durchdringt und systemisch wirkt.

20 Aufgieß-Formulierungen werden hergestellt, indem der Wirkstoff in geeigneten hautverträglichen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen gelöst, suspendiert oder emulgiert wird. Gegebenenfalls werden weitere Hilfsstoffe wie Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel, Haftmittel zugefügt.

25 Als Lösungsmittel seien genannt: Wasser, Alkanole, Glycole, Polyethylenglycole, Polypropylenglycole, Glycerin, aromatische Alkohole wie Benzylalkohol, Phenylethanol, Phenoxyethanol, Ester wie Essigester, Butylacetat, Benzylbenzoat, Ether wie Alkylenglykolalkylether wie Dipropylenglykolmonomethylether, Diethylenglykolmono-butylether, Ketone wie Aceton, Methylethylketon, aromatische und/oder aliphatische Kohlenwasserstoffe, pflanzliche oder synthetische Öle, DMF, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, 2,2-Dimethyl-4-oxy-methylen-1,3-dioxolan.

30 Farbstoffe sind alle zur Anwendung am Tier zugelassenen Farbstoffe, die gelöst oder suspendiert sein können.

Resorptionsfördernde Stoffe sind z.B. DMSO, spreitende Öle wie Isopropylmyristat, Dipropylen-glykolpelargonat, Silikonöle, Fettsäureester, Triglyceride, Fettalkohole.

- 5 Antioxidantien sind Sulfite oder Metabisulfite wie Kaliummetabisulfit, Ascorbinsäure, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Tocopherol.

Lichtschutzmittel sind z.B. Novantisolsäure.

Haftmittel sind z.B. Cellulosederivate, Stärkederivate, Polyacrylate, natürliche Polymere wie Alginate, Gelatine.

- Emulsionen können oral, dermal oder als Injektionen angewendet werden.
- 10 Emulsionen sind entweder vom Typ Wasser in Öl oder vom Typ Öl in Wasser.

Sie werden hergestellt, indem man den Wirkstoff entweder in der hydrophoben oder in der hydrophilen Phase löst und diese unter Zuhilfenahme geeigneter Emulgatoren und gegebenenfalls weiterer Hilfsstoffe wie Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel, viskositätserhöhende Stoffe, mit dem Lösungsmittel der anderen Phase homogenisiert.

- 15 Als hydrophobe Phase (Öle) seien genannt: Paraffinöle, Silikonöle, natürliche Pflanzenöle wie Sesamöl, Mandelöl, Rizinusöl, synthetische Triglyceride wie Capryl /Caprinsäure-biglycerid, Triglyceridgemisch mit Pflanzenfettsäuren der Kettenlänge C<sub>8-12</sub> oder anderen speziell ausgewählten natürlichen Fettsäuren, Partialglyceridgemische gesättigter oder ungesättigter ebenso auch hydroxylgruppenhaltiger Fettsäuren, Mono- und Diglyceride der C<sub>8/C<sub>10</sub></sub>-Fettsäuren.

- 20 Fettsäureester wie Ethylstearat, Di-n-butyryl-adipat, Laurinsäurehexylester, Dipropylen-glykolpelargonat, Ester einer verzweigten Fettsäure mittlerer Kettenlänge mit gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge C<sub>16-C<sub>18</sub></sub>, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Capryl/Caprinsäureester von gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge C<sub>12-C<sub>18</sub></sub>, Isopropylstearat, Ölsäureoleylester, Ölsäuredecylester, Ethyloleat, Milchsäureethylester, wachsartige Fettsäureester wie künstliches Entenbürzeldrüsenfett, Dibutylphthalat, Adipinsäurediisopropylester, letzterem verwandte Estergemische u.a.

- 39 -

Fettalkohole wie Isotridecylalkohol, 2-Octyldodecanol, Cetylstearyl-alkohol, Oleyl-alkohol.

Fettsäuren wie z.B. Ölsäure und ihre Gemische.

Als hydrophile Phase seien genannt:

5 Wasser, Alkohole wie z.B. Propylenglycol, Glycerin, Sorbitol und ihre Gemische.

Als Emulgatoren seien genannt: nichtionogene Tenside, z.B. polyoxyethyliertes Rizinusöl, polyoxyethyliertes Sorbitan-monooleat, Sorbitanmonostearat, Glycerin-monostearat, Polyoxyethylstearat, Alkylphenolpolyglykolether;

ampholytische Tenside wie Di-Na-N-lauryl-β-iminodipropionat oder Lecithin;

10 anionaktive Tenside, wie Na-Laurylsulfat, Fettalkoholethersulfate, Mono/Dialkyl-polyglykoletherorthophosphorsäureester-monoethynolaminsalz.

Als weitere Hilfsstoffe seien genannt: Viskositätserhöhende und die Emulsion stabilisierende Stoffe wie Carboxymethylcellulose, Methylcellulose und andere Cellulose- und Stärke-Derivate, Polyacrylate, Alginate, Gelatine, Gummi-arabicum, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Copolymere aus Methylvinylether und Maleinsäureanhydrid, Polyethylenglykole, Wachse, kolloidale Kieselsäure oder Gemische der aufgeführten Stoffe.

20 Suspensionen können oral, dermal oder als Injektion angewendet werden. Sie werden hergestellt, indem man den Wirkstoff in einer Trägerflüssigkeit gegebenenfalls unter Zusatz weiterer Hilfsstoffe wie Netzmittel, Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Konservierungsstoffe, Antioxidantien Lichtschutzmittel suspendiert.

Als Trägerflüssigkeiten seien alle homogenen Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische genannt.

25 Als Netzmittel (Dispergiermittel) seien die weiter oben angegebenen Tenside genannt.

Als weitere Hilfsstoffe seien die weiter oben angegebenen genannt.

- 40 -

Halbfeste Zubereitungen können oral oder dermal verabreicht werden. Sie unterscheiden sich von den oben beschriebenen Suspensionen und Emulsionen nur durch ihre höhere Viskosität.

5 Zur Herstellung fester Zubereitungen wird der Wirkstoff mit geeigneten Trägerstoffen gegebenenfalls unter Zusatz von Hilfsstoffen vermischt und in die gewünschte Form gebracht.

10 Als Trägerstoffe seien genannt alle physiologisch verträglichen festen Inertstoffe. Als solche dienen anorganische und organische Stoffe. Anorganische Stoffe sind z.B. Kochsalz, Carbonate wie Calciumcarbonat, Hydrogencarbonate, Aluminiumoxide, Kieselsäuren, Tonerden, gefälltes oder kolloidales Siliciumdioxid, Phosphate.

Organische Stoffe sind z.B. Zucker, Zellulose, Nahrungs- und Futtermittel wie Milchpulver, Tiermehle, Getreidemehle und -schrote, Stärken.

15 Hilfsstoffe sind Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Farbstoffe, die bereits weiter oben aufgeführt worden sind.

20 Weitere geeignete Hilfsstoffe sind Schmier- und Gleitmittel wie z.B. Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talkum, Bentonite, zerfallsfördernde Substanzen wie Stärke oder quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Bindemittel wie z.B. Stärke, Gelatine oder lineares Polyvinylpyrrolidon sowie Trockenbindemittel wie mikrokristalline Cellulose.

Die Wirkstoffe können in den Zubereitungen auch in Mischung mit Synergisten oder mit anderen Wirkstoffen, die gegen pathogene Endoparasiten wirken, vorliegen. Solche Wirkstoffe sind z.B. L-2,3,5,6-Tetrahydro-6-phenylimidazothiazol, Benzimidazolcarbamate, Praziquantel, Pyrantel, Febantel.

25 Anwendungsfertige Zubereitungen enthalten den Wirkstoff in Konzentrationen von 10 ppm - 20 Gewichtsprozent, bevorzugt von 0,1 - 10 Gewichtsprozent.

Zubereitungen, die vor Anwendung verdünnt werden, enthalten den Wirkstoff in Konzentrationen von 0,5 - 90 Gew.-%, bevorzugt von 5 - 50 Gew.-%.

**- 41 -**

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 1 bis etwa 100 mg Wirkstoff je kg Körpergewicht pro Tag zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

**Beispiel A**

In vivo Nematodentest

**Haemonchus contortus / Schaf**

5 Experimentell mit Haemonchus contortus infizierte Schafe wurden nach Ablauf der Präpatenzzeit des Parasiten behandelt. Die Wirkstoffe wurden als reiner Wirkstoff oral und/oder intravenös appliziert.

Der Wirkungsgrad wird dadurch bestimmt, daß man die mit dem Kot ausgeschiedenen Wurmeier vor und nach der Behandlung quantitativ auszählt.

10 Ein völliges Sistieren der Eiausscheidung nach der Behandlung bedeutet, daß die Würmer abgetrieben wurden oder so geschädigt sind, daß sie keine Eier mehr produzieren (Dosis effectiva).

Geprüfte Wirkstoffe und wirksame Dosierungen (Dosis effectiva) sind aus der nachfolgenden Tabelle ersichtlich:

15

Wirkstoff Beispiel Nr.	Dosis effectiva in mg/kg
2	10
4	10
5	10
6	10

Herstellungsbeispiele

1. Vorschrift zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) gemäß Verfahren 3a

Zu einer Lösung der Verbindung (II) (7,36 mmol) und Hünig-Base (25,6 mmol) in DMF (100 ml) wurde bei 0°C BOP-Cl (8,76 mmol) zugegeben und 24 Stunden bei Zimmertemperatur nachgerührt. Nach dieser Zeit wurden dieselben Mengen BOP-Cl und Base zugegeben und weitere 24 Stunden gerührt. DMF wurde im Vakuum abrotiert und der Rückstand mit Dichlormethan versetzt. Die Lösung wurde nacheinander mit 2 N Salzsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch mit dem Laufmittel Cyclohexan-Ethylacetat 5:1 gereinigt. Es wurden Verbindungen der Formel (I) erhalten, in welcher die Substituenten die folgende Bedeutung haben:

Bsp.-Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> *	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	FAB-MS M/Z (%)
1	H	'Bu	Me	H	H	186 (M+H, 100)
2	H	'Bu	Me	H	Bn	276 (M+H, 100)
3	H	'Bu	Me	H	Me	200 (M+H, 100)
4	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		H	Bn	246 (M+H, 100)
5	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		H	Me	170 (M+H, 100)
6	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		H	Bn	260 (M+H, 100)
7	H	'Bu	Bn	H	Me	276 (M+H, 100)
8	H	'Bu	H	H	Me	186 (M+H, 100)
9	H	Bn	H	H	'Bu	262 (M+H, 100)
10	H	H	Me	H	'Bu	186 (M+H, 100)

Bsp.-Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> *	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	FAB-MS M/Z (%)
11	H	<sup>t</sup> Bu	H	H	Bn	262 (M+H, 100)
12	H	<sup>n</sup> Pr	Bn	H	Me	262 (M+H, 74)
13	H	<sup>t</sup> Bu	Me	H		282 (M+H, 100)
14	H	Bn	Me	H	Bn	310 (M+H, 94)
15	H	<sup>t</sup> Bu	Me	H	<sup>t</sup> Pr	228 (M+H, 100)
16	H	H	Me	H	Me	144 (M+H, 100)
17	H	<sup>t</sup> Bu	H	H	H	172 (M+H, 100)
18	H	Bn	H	H	<sup>t</sup> Pr	248 (M+H, 100)
19	H	<sup>n</sup> Pr	H	H	Me	172 (M+H, 100)
20	H			H	Ph	232 (M+H, 100)
21	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> OBn	236 (M+H, 100)
22	H	<sup>t</sup> Bu	H	H	Ph	248 (M+H, 100)

15 \* für R<sup>3</sup>=H, ist BOP (s. Seite 28) das Reagenz der Wahl.

2. Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) gemäß Verfahren 3b

20 Zu einer Lösung von den Verbindungen (I) (R<sup>3</sup>=H, 10 mmol) und (III) (80 mmol) in THF (30 ml) wurde bei 0°C NaH (30 mmol) portionsweise zugegeben und 24 Stunden bei Zimmertemperatur nachgerührt. Man säuert die Lösung mit 5 % wässriger Citronensäure an und extrahiert mit Methylenchlorid (2 x 100 ml). Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit dem Laufmittel Cyclohexan-Ethylacetat gereinigt.

25 Es wurden Verbindungen der Formel (I) erhalten, in denen die Substituenten die folgende Bedeutung haben:

5

10

Bsp.-Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	physik. Daten FAB-MS M/Z (%)
3	H	<sup>1</sup> Bu	Me	H	Me	200 (M+H, 100)
7	H	<sup>1</sup> Bu	Bn	H	Me	276 (M+H, 100)
23	H	<sup>1</sup> Bu	Et	H	Me	
24	H	<sup>1</sup> Bu	<sup>n</sup> Pr	H	Me	
25	H	Me	Me	H	Me	
26	H	Me	Et	H	Me	
27	H	<sup>1</sup> Bu	Bn	H	H	
28	H	<sup>1</sup> Bu	Et	H	H	
29	H	Me	Me	H	H	
30	H	Me	Et	H	H	

## 46

3. Vorschrift zur Herstellung der Verbindungen der Formel (II) gemäß Verfahren 5a

In eine Lösung des tert.-Butylesters der Formel (IV) (1,61 mmol) in Dichlormethan (40 ml) wurde bei 0°C 1,5 h HCl-Gas eingeleitet. Anschließend wurde auf Raumtemperatur aufgewärmt und 12 h nachgerührt. Die Lösung wurde einrotiert und im Hochvakuum getrocknet. Der in Wasser gelöste Rückstand wurde in eine Suspension eines basischen Ionenaustauschers (0,60 g) in 5 ml Wasser eingetropft, 3 h gerührt, abfiltriert und eingeengt. Nach Trocknung im Hochvakuum wurde das Produkt ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Gemäß dieser Vorschrift wurden Verbindungen der Formel (II) erhalten, in welcher die Substituenten die folgende Bedeutung haben:

Bsp.-Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
II-1	H	<sup>1</sup> Bu	Me	H	H
II-2	H	<sup>1</sup> Bu	Me	H	Bn
II-3	H	<sup>1</sup> Bu	Me	H	Me
II-4	H	<sup>1</sup> Bu	Bn	H	Me
II-5	H	H	Me	H	<sup>1</sup> Bu

4. Vorschrift zur Herstellung der Verbindungen der Formel (II) gemäß  
Verfahren 5b

In eine Lösung des tert.-Butylesters der Formel (V) (1,61 mmol) in Dichlormethan (40 ml) wurde bei 0°C 1,5 h HCl-Gas eingeleitet. Anschließend wurde auf Raumtemperatur aufgewärmt und 12 h nachgerührt. Die Lösung wurde einrotiert und im Hochvakuum getrocknet. Der in Wasser gelöste Rückstand wurde in eine Suspension eines basischen Ionenaustauschers (0,60 g) in 5 ml Wasser eingetropft, 3 h gerührt, abfiltriert und eingeengt. Nach Trocknung im Hochvakuum wurde das Produkt ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Gemäß dieser Vorschrift wurden Verbindungen der Formel (II) erhalten, in welcher die Substituenten die folgende Bedeutung haben:

Bsp.-Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
II-6	H		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	Bn
II-7	H		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	Me
II-8	H		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	Bn
II-9	H	<sup>1</sup> Bu	H	H	<sup>1</sup> Bu
II-10	H	Bn	H	H	<sup>1</sup> Bu

- 48 -

5. Vorschrift zur Herstellung der Verbindungen der Formel (IV) gemäß  
Verfahren 7

5 Eine Lösung einer Verbindung der Formel (VI) (9,50 mmol) in Dioxan (50 ml) wurde in Gegenwart von Pd(OH)<sub>2</sub>/C (20 %; 600 mg) bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydriert (ca. 2 Stunden). Nach Abfiltrieren des Katalysators fiel Verbindung (VII) in nahezu quantitativer Ausbeute an, die ohne zusätzliche Reinigung weiter umgesetzt wurde.

Gemäß dieser Vorschrift wurden Verbindungen der Formel (IV) erhalten, in welcher die Substituenten die folgende Bedeutung haben:

Bsp.-Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
IV-1	H	<sup>1</sup> Bu	Me	H	H
IV-2	H	<sup>1</sup> Bu	Me	H	Bn
IV-3	H	<sup>1</sup> Bu	Me	H	Me
IV-4	H	<sup>1</sup> Bu	Bn	H	Me
IV-5	H	H	Me	H	<sup>1</sup> Bu

- 49 -

6. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (V) gemäß  
Verfahren 9

Die Aminosäure der Formel (VII) (0,40 mol) wurde in 1400 ml Ethanol und 800 ml Wasser gelöst, mit einer 20 %igen Caesiumcarbonatlösung (390 ml) versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde eingeengt, in Wasser (2000 ml) gelöst und gefriergetrocknet. 0,40 mol dieses Caesiumsalzes wurden in 1000 ml Dimethylformamid vorgelegt, bei Raumtemperatur mit 0,40 mol der Chlorcarbonsäure der Formel (VIII) versetzt und 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde eingeengt, der Rückstand in Wasser (1000 ml) eingegossen, viermal mit Ethylacetat extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde ohne zusätzliche Reinigung weiter umgesetzt.

Analog wurden die Verbindungen der Formel (V) erhalten, in welcher die Substituenten die folgende Bedeutung haben:

Bsp.-Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
V-1	H		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	Bn
V-2	H		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	Me
V-3	H		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	Bn
V-4	H	'Bu	H	H	'Bu
V-5	H	Bn	H	H	'Bu

- 50 -

7. Vorschrift zur Herstellung der Verbindungen der Formel (VI) gemäß  
Verfahren 11

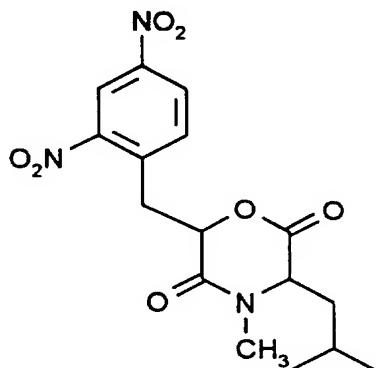
Die Aminosäure der Formel (IX) (0,40 mol) wurde in 1400 ml Ethanol und  
800 ml Wasser gelöst, mit einer 20 %igen Caesiumcarbonatlösung (390 ml)  
5 versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde  
eingeengt, in Wasser (2000 ml) gelöst und gefriergetrocknet. 0,40 mol  
dieses Caesiumsalzes wurden in 1000 ml Dimethylformamid vorgelegt, bei  
Raumtemperatur mit 0,40 mol der Chlorcarbonsäure der Formel (VIII)  
10 versetzt und 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde  
eingeengt, der Rückstand in Wasser (1000 ml) eingegossen, viermal mit  
Ethylacetat extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der  
Rückstand wurde ohne zusätzliche Reinigung weiter umgesetzt.

Analog wurden die Verbindungen der Formel (VI) erhalten, in welcher die  
Substituenten die folgende Bedeutung haben:

	Bsp.-Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
15	VI-1	H	'Bu	Me	H	H
	VI-2	H	'Bu	Me	H	Bn
	VI-3	H	'Bu	Me	H	Me
20	VI-4	H	'Bu	Bn	H	Me
	VI-5	H	H	Me	H	'Bu

## Beispiel zur Durchführung der Nitrierung

## 3-Isobutyl-4-methyl-6-(2,4-dinitrophenyl)-methyl-morpholin-2,5-dion



5 Zu einer Lösung von Eis gekühlter Salpetersäure (20 ml, 98%ig) wurde 3-  
 Isobutyl-4-methyl-6-benzyl-morpholin-2,5-dion (2,00 g, 7 mmol) zugegeben und  
 0,5 Stunden bei 0°C, anschließend 1 Stunde bei Zimmertemperatur nachgerührt.  
 Die Lösung wurde auf Eis gegossen und dann mit Dichlormethan extrahiert. Die  
 organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum einge-  
 engt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit dem Laufmittel  
 10 Cyclohexan-Ethylacetat (5:1) gereinigt. Ausbeute = 1,26 g, 56 % der Theorie.

Es wurden Verbindungen der Formel (I) erhalten, in welcher die Substituenten die folgende Bedeutung haben

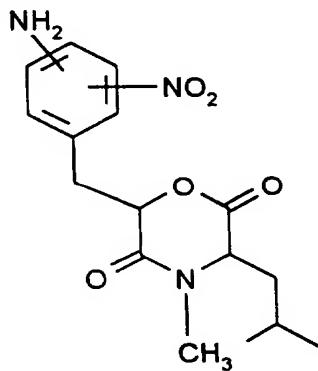
	Bsp.-Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	FAB-MS M/Z (%)
15	31	H	<sup>t</sup> Bu	Me	H	$-\text{CH}_2\text{---}\text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2\text{---}$	366 (M+H, 14)
	32	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		H	$-\text{CH}_2\text{---}\text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2\text{---}$	336 (M+H, 14)

Beispiel zur Reduktion der Nitrogruppe am Phenylring

**Beispiel 33**

3-Isobutyl-4-methyl-6-(2-amino-4-nitrophenyl)methyl-morpholin-2,5-dion und  
3-Isobutyl-4-methyl-6-(4-amino-2-nitrophenyl)methyl-morpholin-2,5-dion

5



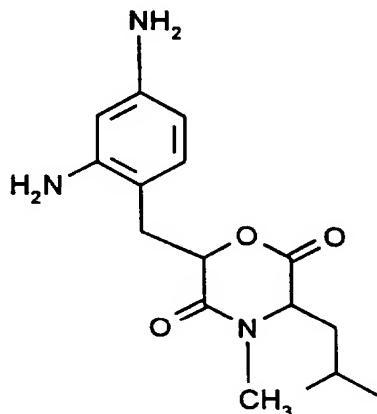
10

3-Isobutyl-4-methyl-6-(2,4-dinitrophenyl)-methyl-morpholin-2,5-dion (0,50 g, 1,37 mmol) wurde in Dioxan (40 ml) in Gegenwart von  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (20 mol-%) hydriert bis Ausgangsmaterial konnte mittel Dünnschichtchromatographie nicht mehr detektiert werden. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum eingeengt. Die Rohprodukte wurden säulenchromatographisch gereinigt.

Gesamtausbeute = 0,20g, 49 % der Theorie, FAB-MS M/Z (%) 336 ( $\text{M}+\text{H}$ , 14)

**Beispiel 34**

3-Isobutyl-4-methyl-6-(2,4-diaminophenyl)methyl-morpholin-2,5-dion

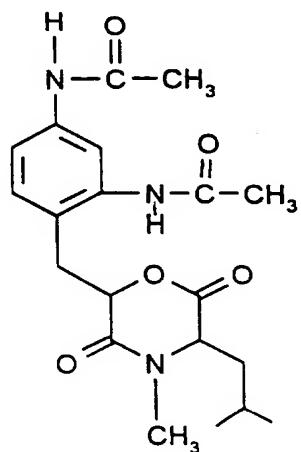


5        3-Isobutyl-4-methyl-6-(2,4-dinotrophenyl)methyl-morpholin-2,5-dion (1,20 g,  
 3,28 mmol) wurde in Methanol (116 ml) und Wasser (1,16 ml in Gegenwart von  
 Ranay-Nickel (3,8 g) bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydriert. Der  
 Katalysator wurde abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgetrennt.

Ausbeute = 0,84 g, 84 % der Theorie, FAB-MS M/Z (%) 306 (M+H, 40)

**Beispiel 35**

10      3-Isobutyl-4-methyl-6-(2,4-diacetamidophenyl)methyl-morpholin-2,5-dione

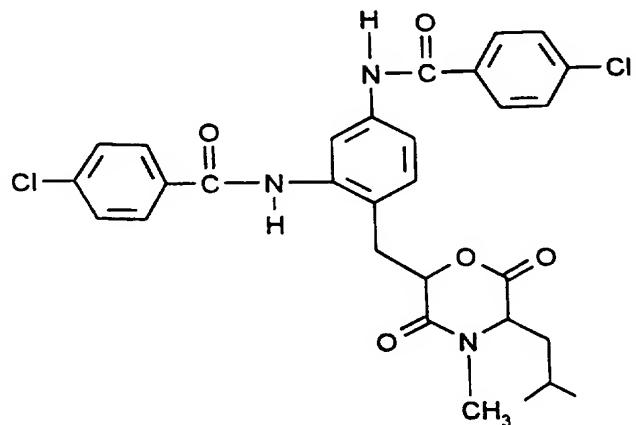


- 54 -

3-Isobutyl-4-methyl-6-(2,4-diaminophenyl)-methyl-morpholine-2,5-dione (34) (0,50 g, 1,7 mmol) und Triethylamin (0,50 ml, 3,6 mmol) wurden in Dichlormethan (20 ml) vorgelegt. Acetylchlorid (0,26 ml, 3,6 mmol) wurde bei 20°C zugetropft und die Lösung auf Rückfluß erhitzt für 24 Stunden. Die Lösung 5 wurde dann mit Dichlormethan (50 ml) verdünnt und nacheinander mit Salzsäure (2 ml, 10 ml) und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und in Vakuum absorbiert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.  
 (Laufmittel Essigester: Cyclohexan 1:10)  
 10 Ausbeute = 0,40 g, 63 % der Theorie, FAB.MS M/Z (%) 390 (M+H, 38)

### Beispiel 36

3-Isobutyl-4-methyl-6-[2,4-bis-(4-Chlorbenzamido)phenyl]methyl-morpholin-2,5-dion

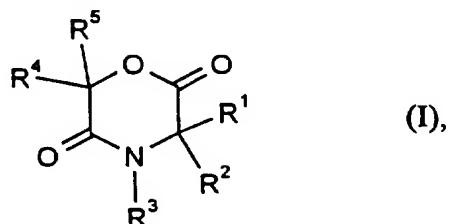


15 Beispiel 36 wurde aus Verbindung 34 (0,50 g) und 4-Chlorbenzoylchlorid (0,46 ml) analog zu Beispiel 35 hergestellt.

Ausbeute = 0,45 g, 45 % der Theorie, FAB-MS M/Z (%) 582 (M+H, 10)

Patentansprüche

## 1. Verwendung von Dioxomorpholinen der Formel (I)



in welcher

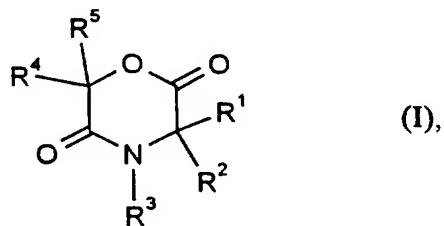
- 5             $R^1$  und  $R^2$       unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl sowie für gegebenenfalls substituiertes Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl stehen, die gegebenenfalls substituiert sind,
- 10           $R^1$  und  $R^2$       gemeinsam für einen spirocyclischen Rest stehen, die gegebenenfalls substituiert ist,
- $R^3$               für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Cycloalkyl, Aralkyl, Aryl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, die gegebenenfalls substituiert sind, steht,
- 15           $R^2$  und  $R^3$       gemeinsam mit den Atomen, an die sie gebunden sind, für einen 5- oder 6-gliedrigen Ring stehen, der gegebenenfalls substituiert sein kann,
- 20           $R^4$  und  $R^5$       unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl sowie für gegebenenfalls substituiertes Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl stehen, die gegebenenfalls substituiert sind,
- $R^4$  und  $R^5$       gemeinsam für einen spirocyclischen Rest stehen, der gegebenenfalls substituiert ist

- 56 -

sowie deren optische Isomere und Racemate,

zur Bekämpfung von Endoparasiten in der Medizin und Tiermedizin.

2. Verwendung von Dioxomorpholinen der Formel (I)



5 in welcher

- 10       $R^1$  und  $R^2$  unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl, Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aryloxyalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxycarbonylalkyl, Arylalkoxycarbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Guanidinoalkyl, das gegebenenfalls durch einen oder zwei Benzyloxycarbonylreste oder durch einen, zwei, drei oder vier Alkylreste substituiert sein kann, Alkoxycarbonylaminoalkyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)aminoalkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl sowie für gegebenenfalls substituiertes Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl stehen,
- 15       $R^1$  und  $R^2$  gemeinsam für einen spirocyclischen Rest stehen,
- 20       $R^3$  für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Cycloalkyl, Aralkyl, Aryl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, die gegebenenfalls substituiert sind, steht,
- 25       $R^2$  und  $R^3$  gemeinsam mit den Atomen, an die sie gebunden sind, für einen 5- oder 6-gliedrigen Ring stehen, der gegebenenfalls substituiert sein kann,

- 57 -

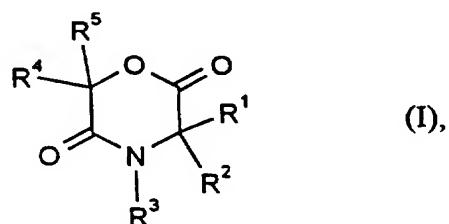
R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl, Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aryloxyalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxycarbonylalkyl, Arylalkoxycarbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Guanidinoalkyl, das gegebenenfalls durch einen oder zwei Benzyloxycarbonylreste oder durch einen, zwei, drei oder vier Alkylreste substituiert sein kann, Alkoxycarbonylaminoalkyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)aminoalkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl sowie für gegebenenfalls substituiertes Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl stehen,

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gemeinsam für einen spirocyclischen Rest stehen,

sowie deren optische Isomere und Racemate,

zur Bekämpfung von Endoparasiten in der Medizin und Tiermedizin.

### 3. Neue Dioxomorpholine der Formel (I)



in welcher

R<sup>1</sup> für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl, Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aryloxyalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxycarbonylalkyl, Arylalkoxycarbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Guanidinoalkyl, das gegebenenfalls durch einen oder zwei Benzyloxycarbonylreste oder durch einen, zwei,

- 58 -

drei oder vier Alkylreste substituiert sein kann, Alkoxycarbonylaminoalkyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)aminoalkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl sowie für gegebenenfalls substituiertes Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl steht,

5            R<sup>2</sup>        für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl, Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aryloxyalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxycarbonylalkyl, Arylalkoxycarbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Guanidinoalkyl, das gegebenenfalls durch einen oder zwei Benzyloxycarbonylreste oder durch einen, zwei, drei oder vier Alkylreste substituiert sein kann, Alkoxycarbonylaminoalkyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)aminoalkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl sowie für gegebenenfalls substituiertes Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl steht,

10

15

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> können zusammen für einen spirocyclischen Rest stehen,

20            R<sup>3</sup>        für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Cycloalkyl, Aralkyl, Aryl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, die gegebenenfalls substituiert sind, steht,

25            R<sup>4</sup>        für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl, Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aryloxyalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Alkoxycarbonylalkyl, Arylalkoxycarbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Guanidinoalkyl, das gegebenenfalls durch einen oder zwei Benzyloxycarbonylreste oder durch einen, zwei, drei oder vier Alkylreste substituiert sein kann, Alkoxycarbonylaminoalkyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)aminoalkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl sowie für gegebenenfalls substituiertes Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl steht,

30

35            R<sup>5</sup>        für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl, Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl,

- 59 -

5

Alkoxyalkyl, Aryloxyalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Alkoxycarbonylalkyl, Arylalkoxy-carbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Di-alkylaminoalkyl, Guanidinoalkyl, das gegebenenfalls durch einen oder zwei Benzyloxycarbonylreste oder durch einen, zwei, drei oder vier Alkylreste substituiert sein kann, Alkoxycarbonylaminoalkyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)aminoalkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl sowie für gegebenenfalls substituiertes Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl steht,

10

$R^4$  und  $R^5$  stehen gemeinsam für einen spirocyclischen Rest,

mit der Maßgabe, daß für den Fall, daß

$R^2$  für die Reste Wasserstoff, Methyl, Benzyl, Isopropyl steht und

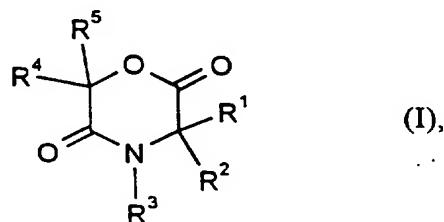
$R^3$  für die Reste Methyl oder alkylsubstituiertes Phenyl steht,

$R^1$  für andere Reste als Wasserstoff steht,

15

sowie deren optische Isomere und Racemate.

4. Verfahren zur Herstellung der neuen Dioxomorpholine der Formel (I) gemäß Anspruch 2



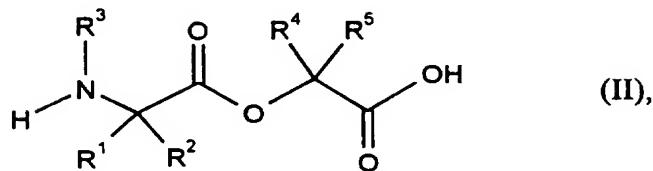
in welcher

20 die Reste  $R^1$  bis  $R^5$  die unter Anspruch 3 angegebene Bedeutung haben,

dadurch gekennzeichnet, daß man

- 60 -

a) offenkettige Depsipeptide der Formel (II)



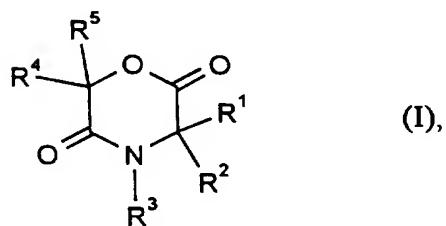
in welcher

die Reste R<sup>1</sup> bis R<sup>5</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

5 in Gegenwart eines Verdünnungsmittels und in Gegenwart eines Kopplungsreagenzes cyclisiert,

oder

b) Verbindungen der Formel (I)



10 in welcher

R<sup>3</sup> für Wasserstoff steht, und

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die oben angegebene Bedeutung haben

mit Verbindungen der Formel (III)



15 in welcher

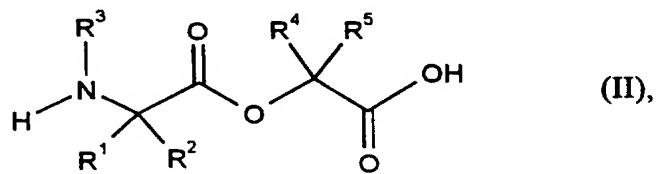
- 61 -

$R^3$  für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Cycloalkyl, Aralkyl oder Heteroarylalkyl, die gegebenenfalls substituiert sein können, steht,

X für I, Cl oder Br steht,

5 in Gegenwart eines Verdünnungsmittels und einer Base umsetzt.

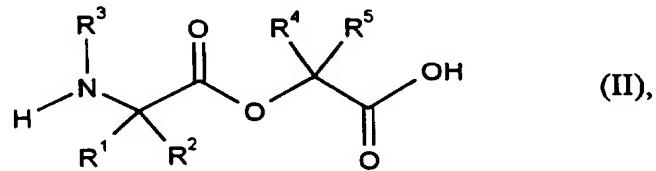
5. Offenkettige Depsipeptide der Formel (II)



in welcher

$R^1$  bis  $R^5$  in Anspruch 3 angegebene Bedeutungen haben.

10 6. Verfahren zur Herstellung der offenkettigen Depsipeptide der Formel (II)



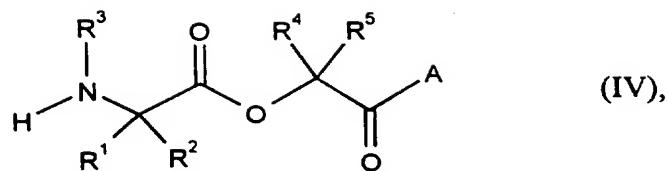
in welcher

$R^1$  bis  $R^5$  die in Anspruch 3 angegebene Bedeutung besitzen,

dadurch gekennzeichnet, daß man

15 a) Verbindungen der Formel (IV)

- 62 -



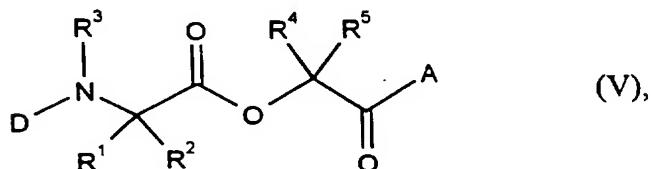
in welcher

A für tert.-Butoxy steht,

 $\text{R}^1$  bis  $\text{R}^5$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,5 in Gegenwart eines Verdünnungsmittels und einer Protonensäure  
verseift,

oder

## b) Verbindungen der Formel (V)



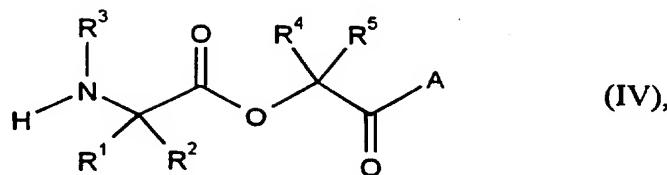
10 in welcher

A für tert.-Butoxy steht,

D für tert.-Butoxycarbonyl ( $-\text{CO}_2^{\text{t}}\text{Bu}$ ) steht, $\text{R}^1$  bis  $\text{R}^5$  die oben angegebenen Bedeutungen haben,15 in Gegenwart eines Verdünnungsmittels und einer Protonensäure  
verseift.

## 7. Verbindungen der Formel (IV)

- 63 -

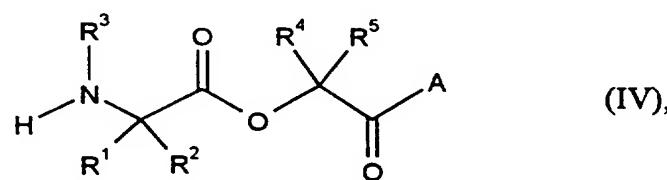


in welcher

A für tert.-Butoxy steht,

R<sup>1</sup> bis R<sup>5</sup> die in Anspruch 3 angegebenen Bedeutungen haben.

## 5 8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (IV)

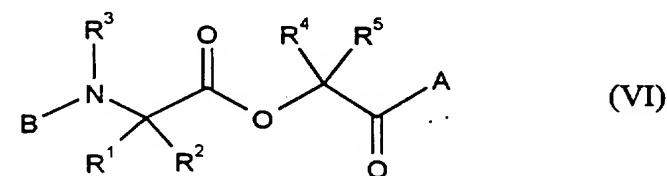


in welcher

A für tert.-Butoxy steht,

R<sup>1</sup> bis R<sup>5</sup> die in Anspruch 3 angegebenen Bedeutungen haben,

## 10 dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel (VI)



in welcher

A für tert.-Butoxy,

B für Benzyl,

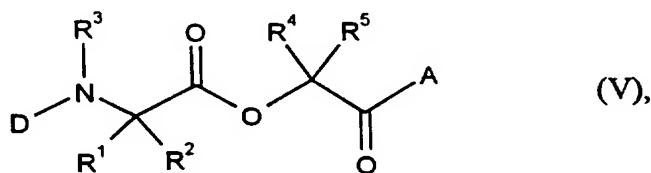
- 64 -

$R^1$  bis  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung haben,

in Gegenwart eines Verdünnungsmittels und eines Katalysators hydrogenolisiert.

9. Verbindungen der Formel (V)

5



in welcher

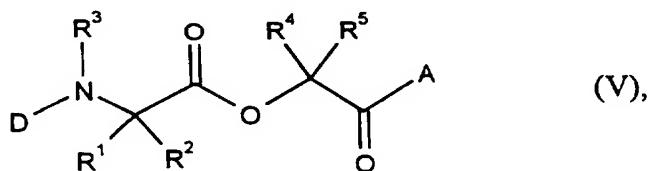
A für tert.-Butoxy steht,

D für tert.-Butoxycarbonyl steht,

$R^1$  bis  $R^5$  die in Anspruch 3 angegebenen Bedeutungen haben.

10

10. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (V)



in welcher

A für tert.-Butoxy steht,

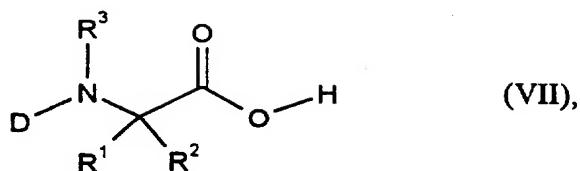
D für tert.-Butoxycarbonyl steht,

15

$R^1$  bis  $R^5$  die in Anspruch 3 angegebenen Bedeutungen besitzen,

dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel (VII)

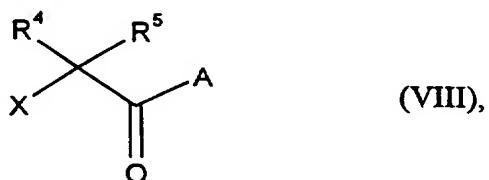
- 65 -



in welcher

D für tert.-Butyloxycarbonyl steht,

5 R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzen, in Form ihres Alkali-metallsalzes, bevorzugt ihres Caesiumsalzes und eine  $\alpha$ -Halogen-carbonsäure der Formel (VIII)



in welcher

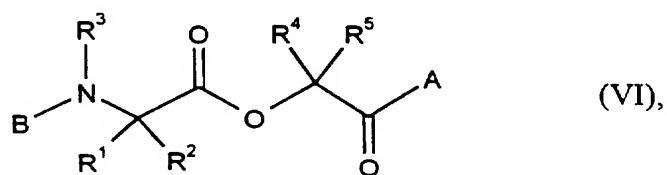
A für tert.-Butoxy steht,

10 X für Cl oder Br und

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umsetzt.

## 11. Verbindungen der Formel (VI)



15 in welcher

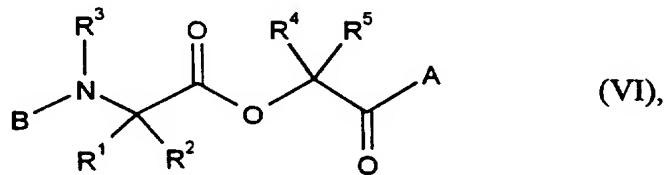
A für tert.-Butoxy,

- 66 -

B für Benzyl steht,

R<sup>1</sup> bis R<sup>5</sup> die in Anspruch 3 angegebene Bedeutung besitzen.

12. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (VI)



5 in welcher

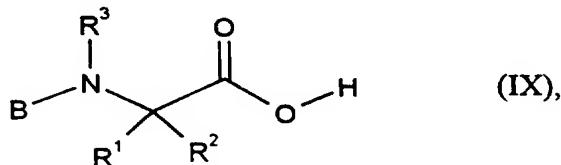
A für tert.-Butoxy steht,

B für Benzyl sowie

R<sup>1</sup> bis R<sup>5</sup> die in Anspruch 3 angegebene Bedeutung haben,

dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel (IX)

10



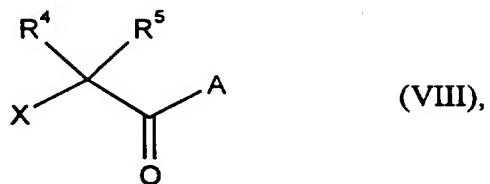
in welcher

B für Benzyl steht,

R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

15

in Form ihres Alkalimetallsalzes, bevorzugt ihres Caesiumsalzes, mit einem  $\alpha$ -Halogencarbonsäurederivat der Formel (VIII)



in welcher

X für Cl, Br steht,

A für tert.-Butoxy,

5 R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzen,

umsetzt.

13. Endoparasitizide Mittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einem Dioxomorpholin der Formel (I) gemäß Anspruch 1.

14. Verfahren zur Herstellung von endoparasitiziden Mitteln, dadurch gekennzeichnet, daß man Dioxomorpholine der Formel (I) gemäß Anspruch 1 mit Streckmitteln und/oder oberflächenaktiven Mitteln vermischt.

15. Verwendung von Dioxomorpholinen der Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von endoparasitiziden Mitteln.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat'l Application No

PCT/EP 95/04255

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
**IPC 6 C07D265/32 C07D498/04 C07C229/12 C07C271/22 A61K31/535**  
 //((C07D498/04, 265:00, 209:00), (C07D498/04, 265:00, 221:00))

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D C07C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>THE JOURNAL OF ANTIBIOTICS,    vol. 46, no. 12, December 1993 TOKYO,    JAPAN,    pages 1782-1787,    KEIJI HASUMI ET AL. 'Lateritin, a new    inhibitor of acyl-CoA: cholesterol    acyltransferase produced by Giberella    lateritium IFO 7188'    see the whole document    ----    -/-</p>	1,3

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 January 1996

Date of mailing of the international search report

22.01.1996

## Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax (+ 31-70) 340-3016

## Authorized officer

Chouly, J

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern'l Application No  
PCT/EP 95/04255

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 78, no. 9, 5 March 1973 Columbus, Ohio, US; abstract no. 58777, SHEMYAKIN M.M. ET AL. 'Synthesis and antimicrobial activity of analogs of enniatin antibiotics.' see abstract & ZH. OBSHCH. KHIM., vol. 42, no. 10, 1972 RUSS., pages 2320-2334, ---	1-15
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 66, no. 18, 1 May 1967 Columbus, Ohio, US; abstract no. 80398, M.M. SHEMYAKIN ET AL. 'Depsipeptides. Mass spectrometric study of cyclodepsipeptides, 2,5-dioxomorpholines.' see abstract & IZV. AKAD. NAUK SSSR, SER. KHIM., no. 9, 1966 MOSCOW, pages 1539-1543, ---	1,3
X	TETRAHEDRON LETTERS, vol. 26, no. 43, 1985 OXFORD GB, pages 5257-5260, H.-G. LERCHEN ET AL. 'Stereoselektive Synthese von D-Alpha-Hydroxycarbonsäuren bzw. D-Alpha-Hydroxycarbonsäuren enthaltenden Depsipeptiden aus L-Aminosäuren.' see the whole document ---	3-12
A	WO,A,94 03441 (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) 17 February 1994 cited in the application see claims ---	3-12
P,Y	EP,A,0 626 376 (BAYER AG.) 30 November 1994 see claims ---	1-15
P,Y	EP,A,0 626 375 (BAYER AG.) 30 November 1994 see claims -----	1-15

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

Intern. Appl. Application No.

PCT/EP 95/04255

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO-A-9403441	17-02-94	CA-A-	2139484	17-02-94
		US-A-	5466801	14-11-95
-----	-----	-----	-----	-----
EP-A-626376	30-11-94	DE-A-	4317432	01-12-94
		AU-B-	6064194	01-12-94
		CA-A-	2124054	27-11-94
		JP-A-	6340694	13-12-94
-----	-----	-----	-----	-----
EP-A-626375	30-11-94	DE-A-	4317457	01-12-94
		AU-B-	6064294	01-12-94
		CA-A-	2124059	27-11-94
		JP-A-	6340695	13-12-94
-----	-----	-----	-----	-----

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern:  des Aktenzeichen  
PCT/EP 95/04255

**A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
**IPK 6 C07D265/32 C07D498/04 C07C229/12 C07C271/22 A61K31/535**  
**//(C07D498/04, 265:00, 209:00), (C07D498/04, 265:00, 221:00)**

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprässtoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)

**IPK 6 C07D C07C A61K**

Recherchierte aber nicht zum Mindestprässtoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGEBEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>THE JOURNAL OF ANTIBIOTICS,          Bd. 46, Nr. 12, Dezember 1993 TOKYO,          JAPAN,          Seiten 1782-1787,          KEIJI HASUMI ET AL. 'Lateritin, a new          inhibitor of acyl-CoA: cholesterol          acyltransferase produced by Giberella          lateritium IFO 7188'          siehe das ganze Dokument          ----</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1,3

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- \*'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- \*'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- \*'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- \*'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- \*'&' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

16.Januar 1996

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

22.01.1996

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Chouly, J

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. Aktenzeichen  
PCT/EP 95/04255

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGEBEHNE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 78, no. 9, 5.März 1973 Columbus, Ohio, US; abstract no. 58777, SHEMYAKIN M.M. ET AL. 'Synthesis and antimicrobial activity of analogs of enniatin antibiotics.' siehe Zusammenfassung & ZH. OBSHCH. KHIM., Bd. 42, Nr. 10, 1972 RUSS., Seiten 2320-2334, ---	1-15
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 66, no. 18, 1.Mai 1967 Columbus, Ohio, US; abstract no. 80398, M.M. SHEMYAKIN ET AL. 'Depsipeptides. Mass spectrometric study of cyclodepsipeptides, 2,5-dioxomorpholines.' siehe Zusammenfassung & IZV. AKAD. NAUK SSSR, SER. KHIM., Nr. 9, 1966 MOSCOW, Seiten 1539-1543, ---	1,3
X	TETRAHEDRON LETTERS, Bd. 26, Nr. 43, 1985 OXFORD GB, Seiten 5257-5260, H.-G. LERCHEN ET AL. 'Stereoselektive Synthese von D-Alpha-Hydroxycarbonsäuren bzw. D-Alpha-Hydroxycarbonsäuren enthaltenden Depsipeptiden aus L-Aminosäuren.' siehe das ganze Dokument ---	3-12
A	WO,A,94 03441 (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) 17.Februar 1994 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche ---	3-12
P,Y	EP,A,0 626 376 (BAYER AG.) 30.November 1994 siehe Ansprüche ---	1-15
P,Y	EP,A,0 626 375 (BAYER AG.) 30.November 1994 siehe Ansprüche -----	1-15

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern. des Aktenzeichen

PCT/EP 95/04255

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO-A-9403441	17-02-94	CA-A-	2139484	17-02-94
		US-A-	5466801	14-11-95
-----	-----	-----	-----	-----
EP-A-626376	30-11-94	DE-A-	4317432	01-12-94
		AU-B-	6064194	01-12-94
		CA-A-	2124054	27-11-94
		JP-A-	6340694	13-12-94
-----	-----	-----	-----	-----
EP-A-626375	30-11-94	DE-A-	4317457	01-12-94
		AU-B-	6064294	01-12-94
		CA-A-	2124059	27-11-94
		JP-A-	6340695	13-12-94
-----	-----	-----	-----	-----